

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

08.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 8月27日

出願番号
Application Number: 特願2003-303115
[ST. 10/C]: [JP2003-303115]

出願人
Applicant(s): キヤノン株式会社

REC'D 02 DEC 2004

WIPO PCT

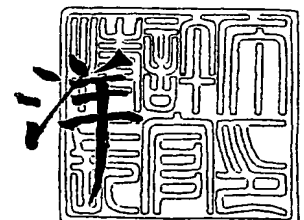
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2004年11月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 256473
【提出日】 平成15年 8月27日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 G01N 21/17
G01N 33/53

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 岡本 康平

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 山崎 剛生

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 塩塚 秀則

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 杉田 充朗

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 今村 剛士

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 尾内 敏彦

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 矢野 亨治

【発明者】
【住所又は居所】 東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内
【氏名】 黒田 亮

【特許出願人】
【識別番号】 000001007
【氏名又は名称】 キヤノン株式会社

【代理人】
【識別番号】 100123788
【弁理士】
【氏名又は名称】 宮崎 昭夫
【電話番号】 03-3585-1882

【選任した代理人】
【識別番号】 100088328
【弁理士】
【氏名又は名称】 金田 暢之

【選任した代理人】
【識別番号】 100106297
【弁理士】
【氏名又は名称】 伊藤 克博

【選任した代理人】
【識別番号】 100106138
【弁理士】
【氏名又は名称】 石橋 政幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 201087

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

流体中の標的物質を検出するためのセンサであって、
前記標的物質を含む流体を流すための流路と、
前記流路の少なくとも一部に配置され、且つ、固体部分と前記流体を流すための空構造とから構成され、特定の波長の周期で並べられた少なくとも 1 つの周期構造と、
前記周期構造に前記特定の波長の波動を照射するための波動照射手段と、
前記周期構造から出射される波動を検出するための波動検出部とを有することを特徴とするセンサ。

【請求項 2】

前記周期構造または前記流路の温度を制御するための温度制御手段を更に有することを特徴とする請求項 1 記載のセンサ。

【請求項 3】

前記波動検出部が、前記波動の強度を測定するための波動強度測定手段を有することを特徴とする請求項 1 または 2 記載のセンサ。

【請求項 4】

前記波動検出部が、前記波動のスペクトルを測定するための波動スペクトル測定手段を有することを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載のセンサ。

【請求項 5】

前記波動における波長帯域の異なる複数の波動を、波長帯域により分離するための分離手段を更に有することを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載のセンサ。

【請求項 6】

前記波動は、電磁波であることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載のセンサ。

【請求項 7】

前記流路と前記周期構造が、少なくとも 1 つのホーリーファイバにより構成されていることを特徴とする請求項 1 記載のセンサ。

【請求項 8】

前記ホーリーファイバが、フォトニック結晶ファイバであることを特徴とする請求項 7 記載のセンサ。

【請求項 9】

前記電磁波の偏波を制御するための偏波制御手段を更に備えることを特徴とする請求項 6 記載のセンサ。

【請求項 10】

前記周期構造の表面または前記ホーリーファイバの表面に、前記標的物質と選択的に結合する結合物質が担持されていることを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載のセンサ。

【請求項 11】

前記波動に対する特性の変化を比較するために、周期構造またはホーリーファイバが配置された、前記標的物質を含まない流体を流すための流路を更に有することを特徴とする請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載のセンサ。

【請求項 12】

流体中の標的物質を検出するための装置であって、
前記標的物質を含む流体を流すための流路と、
前記流路の少なくとも一部に配置され、固体部分と前記流体を流すための空構造とから構成され、特定の波長の周期で並べられた少なくとも 1 つの周期構造と、
前記周期構造に前記特定の波長の波動を照射するための波動照射手段と、
前記周期構造から出射される波動を検出するための波動検出部と、
前記検出部において検出された波動を用いて、前記周期構造内の前記標的物質の存在または量によって生じる前記波動に対する特性の変化を検出するための特性変化検出手段と

を有することを特徴とする検出装置。

【書類名】明細書

【発明の名称】センサ

【技術分野】

【0001】

大気中の汚染物質の検出や、血液中の特定物質の検出などといったセンサ技術に関する。

【背景技術】

【0002】

現在様々な手法を用いたセンシング方法が開発され始めている。

【0003】

特開平2002-005935号公報(特許文献1)は蛍光を用いた方法であり、抗体を担持した担体と、蛍光物質を有する抗原を含有した溶液との接触時に、抗体と抗原の結合反応が起こり、抗原の有する蛍光物質の影響による担体からの検出光の変化を測定する方法が提案されている。

【0004】

また、特開平2003-075447号公報(特許文献2)は表面プラズモン共鳴効果を用いた方法であり、抗体を担持された金属表面と抗原を含有した溶液の接触時の抗原と抗体の結合による、光励起こされた金属表面の表面プラズモンの共鳴モードの変化を検出光により測定する方法が提案されている。

【0005】

また、Adv. Mater. 2002, 14, No. 22, P 1629(非特許文献1)は、抗体を担持されたフォトニック結晶における抗原と抗体の結合による、フォトニック結晶からの反射光のスペクトル変化を測定する方法が開示されている。

【0006】

この他、本発明の実施のために用いられる先行技術としては、下記[発明の実施の形態]の項目に挙げた、Nature, 355: 564 (1992) (非特許文献2)、国際特許出願WO 92/14843号公報(特許文献3)、特開平 8-252100号公報(特許文献4)、特開平 9-216895号公報(特許文献5)がある。

【特許文献1】特開平2002-005935号公報

【特許文献2】特開平2003-075447号公報

【特許文献3】国際特許出願WO 92/14843号公報

【特許文献4】特開平 8-252100号公報

【特許文献5】特開平 9-216895号公報

【非特許文献1】Adv. Mater. 2002, 14, No. 22, P 1629

【非特許文献2】Nature, 355: 564 (1992)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、センシングに用いられるフォトニック結晶などは、センシングにおける一連の過程に必要な部品や構成要素を備えていなかったため、センシングを効率よく、簡便に行うことが困難であった。

【0008】

よって、本発明は、1種以上の物質のセンシングを効率よく、簡便に行うための小型のセンサを提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、流体中の標的物質を検出するためのセンサであって、前記標的物質を含む流体を流すための流路と、

前記流路の少なくとも一部に配置され、固体部分と前記流体を流すための空構造とから構成され、特定の波長の周期で並べられた少なくとも1つの周期構造と、前記周期構造に前記特定の波長の波動を照射するための波動照射手段と、前記周期構造から出射される波

動を検出するための波動検出部とを有することを特徴とするセンサに関するものである。

【0010】

また、本発明は、流体中の標的物質を検出するための装置であって、前記標的物質を含む流体を流すための流路と、前記流路の少なくとも一部に配置され、固体部分と前記流体を流すための空構造とから構成され、特定の波長の周期で並べられた少なくとも1つの周期構造と、前記周期構造に前記特定の波長の波動を照射するための波動照射手段と、前記周期構造から出射される波動を検出するための波動検出部と、前記検出部において検出された波動を用いて、前記周期構造内の前記標的物質の存在または量によって生じる前記波動に対する特性の変化を検出するための特性変化検出手段とを有することを特徴とする検出装置に関するものである。

【0011】

本発明のセンサにより、高効率かつ簡便なセンシングを行うことができる。

【0012】

また、本発明のセンサの構成により小型のセンサを実現することができる。

【発明の効果】

【0013】

流体中に分散された検出目的とする1つまたは複数種類の標的物質を、選択的に、効率よく、簡素な構成で、容易に検出することができ、また標的物質の種類や濃度なども検出可能とするセンサおよび装置を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明のセンサは、標的物質を含有する流体をフォトニック結晶、ホーリーファイバ、またはフォトニック結晶ファイバへ効率的に導入するための流路を具備しているため、センシングを効率よく、簡便に行うことができる。

【0015】

本明細書における流体を流すための流路について以下に説明する。流路は基体の表面もしくは内部に形成された溝あるいは孔によって構成される。

【0016】

基体の材質に関しては、流す流体に対して耐性のある材質であれば特に制限はないが、流路の少なくとも一部分は、センシングに用いる波動を透過する材質で構成されている必要がある。基体の材質の例としては、例えば石英ガラス、ソーダガラス等のガラス材料、シリコン、ガリウムヒ素等の半導体材料、アルミニウム、ステンレス等の金属材料、PMM A (ポリメチルメタクリレート)、COP (シクロオレフィンポリマー)、PC (ポリカーボネート)、アクリル樹脂等の樹脂材料が挙げられる。

【0017】

流路の幅、深さは、流路中に本明細書における周期構造を配置可能な大きさであれば特に制限はない。流路となる溝もしくは孔の形成方法は、基体の材質に合った加工方法から選択する。加工方法の例としては、例えば、切削加工等の機械加工、射出成型、レーザ加工等が挙げられる。

【0018】

またフォトリソグラフィとドライエッチングやウエットエッチングを組み合わせた半導体加工技術を用いることも可能である。例えば、シリコンを半導体プロセスにより、幅100マイクロメートル、高さ100マイクロメートルにより加工したものなどが挙げられ、その中の一部、幅100マイクロメートル、高さ100マイクロメートル、流路の長さ方向に平行な方向の長さが50マイクロメートルの領域に流路と同じ材料のシリコンの固体部分と空構造からなる周期構造を配置した構成などが挙げられる。

【0019】

このように波長の短い波動を扱い、波動の波長に対応した周期を持つ周期構造を用いてセンサを構成することにより、センサ自体を非常に小型化することができる。

【0020】

本発明における流体は、気体性流体と液体性流体が含まれる。本発明のセンサで検出すべき標的物質は、前記気体性流体或いは液体性流体中に混合、或いは溶解された形で存在する。

【0021】

本発明のセンサにより、気体性流体中に含まれる標的物質を検出する例として以下のものが挙げられる。

【0022】

即ち、内燃機関の排気系(O_2 、 CO 、 NO 、 NO_2 、 SO_2 、 CO 等)に用いるガスセンサ、一般家庭で用いる一酸化炭素などの可燃性ガス(メタン、プロパン、ブタン等)警報機に搭載するガスセンサ、呼気中に含まれる有機ガス成分(エタノール、アセトアルデヒド、アンモニア、酢酸等)を検知するセンサ、工場やオフィス内において作業環境を悪化させる物質(ばいじん(粉じん)、遊離ケイ酸、硫黄酸化物(SO_x)、窒素酸化物(NO_x)、カドミウム、塩素、塩化水素、弗素、鉛、フェノール、アンチモン、ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ダイオキシン類、コプラナーPCB、水銀、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、スチレンモノマー、パラジクロロベンゼン、アクリロニトリル、アセトアルデヒド、塩化ビニルモノマー、クロロホルム、酸化エチレン、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、水銀、ダイオキシン類、タルク、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、ニッケル化合物、砒素、1,3-ブタジエン、浮遊粉じん、ベリリウム、ベンゾ(a)ピレン、ベンゼン、ホルムアルデヒド、マンガン、クロム、アンモニア、メチルメルカプタン、硫化水素、硫化メチル、二硫化メチル、トリメチルアミン、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、ノルマルブチルアルデヒド、イソブチルアルデヒド、ノルマルバレールアルデヒド、イソバレールアルデヒド、イソブタノール、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン、トルエン、スチレン、キシレン、プロピオン酸、ノルマル酪酸、ノルマル吉草酸、イソ吉草酸等)を検知するセンサ、揮発性環境汚染物質及び地球温暖化原因物質(クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1-1-1トリクロロエタン、テトラクロロエチレン、フロン等)を検知するセンサを挙げることができる。

【0023】

また、本発明のセンサにより、液体性流体中に含まれる標的物質を検出する例としては、

- (1) 環境汚染物質センサ
 - (2) 化学工業、食品工業、薬品工業等の産業での工程・品質管理用、コンビナトリアル合成・コンビナトリアルスクリーニング用センサ
 - (3) 疾病、健康状態診断用センサ
- に大別することができる。

【0024】

(1) 本発明のセンサが、環境汚染物質センサとして用いられる形態としては、河川・湖沼・海水の水質分析センサ(カドミウム、シアン化合物、有機燐化合物、鉛、六価クロム、砒素、総水銀、アルキル水銀、PCB、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエチレン、シス1,2-ジクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,3-ジクロロプロペン、チウラム、シマジン、チオベンカルブ、ベンゼン、セレン等)、農林業排水等における農業分析センサ(イソプロチオラン、イプロジオン、エトリジアゾール、オキシ銅(有機銅)、キャプタン、クロロタロニル、クロロネブ、アセフェート、イソキサチオン、ダイアジノン、ピリダフェンチオン、フェニトロチオン(MEP)、アシュラム、ナプロパミド、ブタミホス、ベンスリド(SAP)、メコプロッサ等)、環境ホルモン分析センサ(4-オクチルフェノール、ノニルフェノール、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジエチル、アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、ビスフェノールA、スチレンモノマー、ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール類(PCB)、ポリ臭化ビフェニール類(PBB)、ヘキサクロロベンゼン(HCB)、ペンタクロロフェノール(PCP)、2,4,5-トリク

ロクロフェノキシ酢酸、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、アミトロール、アトラジン、アラクロール、ヘキサクロロシクロヘキサン、クロルデン、オキシクロルデン)等が挙げられる。

【0025】

また、本発明のセンサを用いて土壌や固形廃棄物中の環境汚染物質を標的物質として検出する場合には前記環境汚染物質を土壌或いは固形廃棄物から液性媒体により抽出することにより、場合によってはフィルター等で固形成分を除去した試料を、液体性流体として本発明のセンサにより検出することができる。

【0026】

(2)本発明のセンサが、化学工業、食品工業、薬品工業等の産業で利用されるセンサの形態としては、食品センサとしては原料のアレルゲン検査、出荷時の安全性試験(食中毒微生物・毒素等)等に用いるセンサとしてであり、化学工業や薬品工業においては、大量のライブラリ候補物質或いは組み合わせ合成反応から所望の物質を選択するコンビナトリアル合成・コンビナトリアルスクリーニング用センサとして用いることができる。

【0027】

特に薬品工業における創薬分野では、近年タンパク質或いはペプチド間の相互作用、遺伝子と転写因子のようなタンパク質との相互作用が解明されつつあり、それらがタンパク製剤や遺伝子製剤として応用され始めており、特定のDNAやタンパク質或いはペプチドを結合物質として本発明の固体部分に固定化しておき、膨大なライブラリ中から前記結合物質に特異的に結合する標的物質としてのDNAやタンパク質、ペプチドあるいは化学合成化合物を検出し、有用な薬理作用を有する標的物質をスクリーニングすることが可能である。

【0028】

(3)本発明のセンサが、疾病、健康状態診断用センサとして用いられる一形態としては、被験者の血液、尿、唾液、リンパ液、等の体液中、或いは被験者の患部細胞より液体抽出した溶液に含まれる疾病マーカーと呼ばれるタンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、ペプチド或いはその複合体を標的物質とし、これらに特異的な抗体を結合物質として本発明のセンサにおける固体部分の空孔像側の表面に固定化した後に、前記標的物質を流路を通して導入し、特異的結合を進行せしめることにより検出を行う形態がある。この場合、血液中の血球成分やその他の体液中の着色成分が検出の妨げとなる場合には予めフィルター等で除去しておくことが望ましい。

【0029】

本発明のセンサが、疾病、健康状態診断用センサとして用いられる更なる一形態としては、特定の疾病に関係する遺伝子の一部を一本鎖の状態で結合物質(DNAプローブと称される場合もある)として本発明のセンサにおける固体部分の空構造側に固定化した後に、被験者の細胞より抽出し、場合によってはDNA切断酵素により切断し、更に場合によってはPCR等の手法で増幅を行った試料を流路を通して導入し、遺伝子の相補的特異結合を進行せしめることにより検出を行う形態がある。

【0030】

本発明のセンサが検出の対象とする「標的物質」として特に有効である「標的物質」は、生理学的に有用であり、多くの場合、検体試料中では、その他の物質と混在しているか、あるいは、他の物質の混在がない、単一体であっても、広範囲に低濃度で存在しているものである。従って、検体試料中に含有されている、「標的物質」のみを選択的に検出する手段・方法が求められている。

【0031】

本発明のセンサを用いた方法では、前記目的のために、「標的物質」のみを捕捉する上で好適に利用可能な、「標的物質に対して結合親和力を有する物質(以下、「結合物質」と記載する場合もある)」を用いる。

【0032】

本発明が検出の対象とする「標的物質」ならびに「標的物質に対して結合親和力を有す

る分子(結合物質)」の具体的な例として、核酸、タンパク質、ペプチド、糖鎖、脂質、および低分子化合物、あるいはこれらの複合体、さらには、これらの分子を部分的に含んでなる物質を挙げることができる。

【0033】

ここで、「核酸」は、デオキシリボ核酸、リボ核酸、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、アプタマー、リボザイム等を包括する。

【0034】

ここで、「タンパク質」は、糖タンパク質、リポタンパク質、膜タンパク質、および標識タンパク質、ならびに低分子量ペプチドなどの天然および人工的に誘導された異形分子を包括する。

【0035】

当該タンパク質が免疫反応体であれば、例えば、抗体、抗原、ハプテン、あるいはこれらの錯体が可能であり、特に、「抗体」の場合、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、組換えタンパク質型抗体または天然型抗体、キメラ抗体、ハイブリッド抗体混合物(単数あるいは複数)、単鎖抗体提示ファージ抗体(単鎖抗体を提示しているファージ全体を含む)、ならびに抗体およびタンパク質の融合体、あるいはこれらのハイブリッド混合物も包含される。当該タンパク質が触媒反応体の場合は、天然酵素、遺伝子改変により作製された変異酵素、ポリエチレングリコール等の合成分子と複合化された半人工酵素、非天然アミノ酸が導入された半人工酵素等を包括する。

【0036】

前記「抗体」として、通常、IgG(免疫グロブリンG、あるいはイムノグロブリンG)が挙げられるが、ペプシン、パパインなどの消化酵素、あるいはジチオトレイトール、2-スルファニルエタノール(2-メルカプトエタノール)などの還元剤を用いて、F(ab')₂、Fab'、Fab、Fvなどの低分子化処理が施されたものであってもよい。また、IgGだけでなく、IgM、あるいは前記IgGと同様の処理で低分子化したIgM由来のフラグメントであってもよい。また、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体のいずれも、本発明における「結合物質」として適用できる。

【0037】

「結合物質」として、モノクローナル抗体を用いる際には、B型肝炎ウイルス表面抗原のように繰り返し構造を有するタンパク質や、CA19-9抗原のように分子内に複数のエピトープが存在する抗原に対しては、各エピトープに対する反応性を示すモノクローナル抗体複数種を併用することもできる。また、認識エピトープの異なるものを2種類以上組み合わせても使用できる。

【0038】

一方、「抗原」としては、例えば、タンパク質、ポリペプチド、ステロイド、多糖類、脂質、花粉、遺伝子工学的に産生された組換えタンパク質、薬物など種々のものが挙げられる。すなわち、本発明において対象とする「抗原」は、人、あるいは動物に対して、抗体産生を惹起する能力のある全ての物質のうち、例えば、診断等特別の目的の下に選択された単一あるいは複数の物質、ないしはそれらを含む混合物である。

【0039】

「ペプチド」は、主に、本発明においては、その分子量とは無関係にタンパク質の断片を指す。

【0040】

「低分子化合物」は、受容体に認知可能である低分子量の、好ましくは有機分子である。通常、低分子化合物は、タンパク質に対する特異結合化合物であり、その多くは、生理活性物質あるいは薬剤候補物質あって、特に、抗原性の低分子化合物は、「ハプテン」と称される場合もある。

【0041】

「糖鎖」としては、グルコース、マンノース、N-アセチルグルコサミン、フコース、ガラクトース、グルクロン酸、N-アセチルグルコサミン、シアル酸から選択される単糖

ユニットが複数(数個から数十個)連なった、直鎖および分岐のオリゴマーおよびポリマーを挙げることができる。また、本発明のセンサを用いた方法では、これらの糖鎖とタンパク質の複合体である糖タンパク質、脂質との複合体である糖脂質、さらには、これら糖鎖が生体細胞表面に提示されている場合は、細胞膜表面に糖鎖を提示している細胞そのもの、あるいは細胞膜断片も含まれる。

【0042】

「脂質」としては、生物の神経組織、形質膜、ミトコンドリア、ミクロソーム、細胞核等細胞内オルガネラの膜として存在する複合脂質、組織境界脂質膜等の天然脂質(アシルグリセロール)や、タンパク質との複合体であるリポタンパク、レシチン(ホスファジチルコリン)のようなリン脂質やその脂質二重膜カプセルとしてのリポソーム等を挙げることができる。

【0043】

本発明のセンサにおける固体部分の空構造側の表面に、標的物質に対して結合親和力を有する分子(以下、結合物質と記載する。)を固定化する方法としては、前記固体部分の表面と結合物質との疎水性、イオン性、ファンデルワールス力等の物理的親和力による物理吸着によることもできるが、再現性や安定性を考慮すると、前記固体部分を、官能基を有する表面修飾剤で処理し、前記官能基と、結合物質の有する官能基とを、そのまま、あるいは変換・修飾・活性化試薬の存在下に結合させて、不可逆的な共有結合を介在させることがより望ましい。

【0044】

前記官能基がエポキシ基の場合には、結合物質が有するアミノ基($-NH_2$)あるいはスルファニル基($-SH$)と直接的に共有結合を形成することができる。結合形成に試薬を必要とせず、共有結合の形成が可能であることから、用いる結合物質として、酵素タンパク質等の変性を起こし易いタンパク質や、Aタンパク質、Gタンパク質といった抗体(Fc)受容体タンパク質等の固定化に有効である。本エポキシ基との反応を利用して、共有結合を形成する方法は、結合物質が薬剤候補物質のような低分子化学物質である場合にも、該低分子化学物質がアミノ基($-NH_2$)あるいはスルファニル基($-SH$)を有していれば、勿論応用することができる。

【0045】

前記官能基がアミノ基の場合には、結合物質がタンパク質やペプチドの場合には、その主鎖カルボキシ末端やアスパラギン酸、グルタミン酸といった、該タンパク質やペプチドが有するアミノ酸残基の側鎖カルボキシ基との間で、 NHS (N -ヒドロキシスクシンイミド)等の架橋化剤によりアミド結合を形成させることができる。その場合、結合物質側のカルボキシ基を NHS 処理により活性化エステルとする必要があるため、 NHS 処理を施した際、結合物質の機能が十分保持されるか否かを、予め確認しておく必要がある。本アミド結合形成を利用する固定化方法は、結合物質が薬剤候補物質のような低分子化学物質である場合にも、該低分子化学物質がカルボキシ基を有していれば、勿論応用することができる。

【0046】

さらに、該アミノ基は、結合物質が、糖鎖やレクチン等の糖タンパク質、リポ多糖等の糖脂質の場合には、その糖鎖中のアルデヒド構造(ホルミル基: $-CHO$)との間で、シッフ塩基($-CH=N-$)形成および還元的アミネーションによる安定な結合を形成することができる。本糖鎖とアミノ基との反応を利用する共有結合の形成方法は、糖鎖中にアルデヒド構造を導入する、糖鎖部分の部分的酸化により促進され、また、そのFc部分に糖鎖を有するIgG等の抗体分子の固定化にも応用可能である。本アミノ基とアルデヒド構造(ホルミル基: $-CHO$)との方法は結合物質が薬剤候補物質のような低分子化学物質である場合にも、該低分子化学物質がアルデヒド構造(ホルミル基: $-CHO$)を有しているか、部分的酸化によりアルデヒド構造(ホルミル基: $-CHO$)を導入することが可能であれば、勿論応用することができる。

【0047】

さらに、該アミノ基は、マレイミド誘導体、ピリジルジチオ化合物、ヨウ素/臭素アセチル化合物の存在下で、スルファニル基(-SH)を有する結合物質と結合させることができる。このアミノ基とスルファニル基(-SH)との反応の条件は、マレイミド誘導体を用いる場合は、0.1mol/Lリン酸ナトリウム(pH6.5-7.5)中で、4℃から室温で2~4時間、ピリジルジチオ化合物を用いる場合は、PBS緩衝液(pH7.5)中で、室温にて15~20時間程度、ヨウ素/臭素アセチル化合物を用いる場合には、0.05mol/Lホウ酸ナトリウム溶液(pH8.3)中で、遮光下に室温にて、1時間の反応が基本的な反応条件となるが、該反応条件は、結合物質の種類、その後の目的に応じて適宜変更することも可能である。

【0048】

前記官能基がカルボキシ基の場合には、結合物質が、タンパク質やペプチドの場合は、その主鎖アミノ末端や、リジン、アルギニンといった該タンパク質やペプチドが有するアミノ酸残基側鎖上のアミノ基との間で、NHS(N-ヒドロキシスクシンイミド)等の架橋化剤によって、アミド結合を形成することができる。このアミド結合形成反応は、PHAのカルボキシ基をNHS処理により予め活性化エステルとすることにより、アミド結合の形成速度・頻度を向上したものである。

【0049】

また、本PHA側鎖のカルボキシ基を利用するアミド結合の形成方法は、結合物質がDNAやオリゴヌクレオチドである場合には、通常の既知の方法で、その末端をアミノ化したDNA、オリゴヌクレオチドを用いることで、上記の反応方法によって、PHA上に固定化することができる。本PHA側鎖のカルボキシ基を利用するアミド結合の形成方法は、結合物質が薬剤候補物質のような低分子化学物質である場合にも、該低分子化学物質がアミノ基を有していれば、勿論応用することができる。

【0050】

前記官能基がクロロ基(-Cl)、プロモ基(-Br)、フルオロ基(-F)といったハロゲンである場合であって、該ハロゲンがクロロ基やプロモ基の場合、スルファニル基(-SH)を有する結合物質との間で、温和な条件により、スルフィド結合(-S-)を形成することができる。

【0051】

その他、上記の活性官能基を用いて、前記固体部分表面に固定化したい「結合物質」と特異的に結合する物質(例えば、「結合物質」が抗体の場合には、プロテインAやプロテインGなど)を、その表面に結合させた後、「結合物質」と特異的に結合する物質に対して、目的の「結合物質」を特異的に結合させることにより、固体部分上に固定化する方法も挙げられるし、「結合物質」を、さらに修飾した後、同様の方法で固定化することも可能である。後者の例としては、カルボキシ型構造体の表面に、試薬NHS-*iminobiotin*(Pierce製)を用いて、ビオチンを固定化し、一方、アビジンあるいはストレプトアビジンで修飾した結合物質をビオチンに特異的に結合させることで、固体部分上に固定化する方法が挙げられる。

【0052】

利用可能な親和性結合対の例として、他に、レクチンと糖、ハプテンと抗体、タンパク質AあるいはGと抗体Fc、他の特異結合タンパク質対、フェニルボロン酸とサリチルヒドロキサム酸、あるいは、互いに反応はするが、一般に、タンパク質とは反応しないその他の化学的部分対が挙げられる。

【0053】

前記固体部分表面への非特異吸着を防止するため、固定化される結合物質の活性を損失しないような「ブロッキング剤」で、固定化がなされていない固体部分表面部分をコーティングすると好ましい。この「ブロッキング処理」に適したブロッキング剤として、リン脂質ポリマー、コラーゲン、ゼラチン(特に、冷水魚皮ゼラチン)、スキムミルク、BSA等の血清タンパク質および、タンパク質とは反応しない疎水性部分およびも親水性部分を含む数多くの化合物が挙げられる。

【0054】

本発明の方法における、前記固体部分表面に固定化された結合物質と標的物質との接触は、通常、水性媒体中で行われるが、標的物質がある種の薬剤候補物質のような難水溶性分子である場合には、アルコールやアセトン、DMSO(ジメチルスルホキシド)やDMF(ジメチルホルムアミド)といった極性溶媒や、TweenやTriton、SDSといった界面活性剤を添加し、さらには、トルエンやキシレン、ヘキサンのような非極性溶媒を加えて、エマルジョン系で接触を行い、結合反応を促進してもよい。

【0055】

但し、これらの溶媒、界面活性剤を用いる場合には、その添加濃度は、固定化されている結合物質の親和結合機能が損なわれないような濃度範囲に選択することが必要である。

【0056】

本発明の方法における、前記固体部分表面に固定化された結合物質と標的物質との接触、結合を促進するために、結合物質の親和結合機能が損なわれない程度において、加熱手段や攪拌手段を用いることも可能であり、その際、超音波等の手段を用いることも可能である。

【0057】

なお、本発明のセンサでいう標的物質と結合物質との「結合」は、結合対の要素、すなわち、化学的あるいは物理的作用により一方の分子が他方の分子に特異的に結合することである。

【0058】

周知の抗原・抗体反応による、抗原と抗体間の結合はもとより、ビオチンとアビジン、炭水化物とレクチン、核酸・ヌクレオチドの相補配列間、作動体と受容体分子、酵素補助因子と酵素、酵素抑制剤と酵素、ペプチド配列とその配列あるいはタンパク質全体に特異な抗体、ポリマーの酸と塩基、色素とタンパク質バインダー、ペプチドと特異タンパク質バインダー(リボヌクレアーゼ、S-ペプチドおよびリボヌクレアーゼS-タンパク質)、糖とホウ酸、および結合アッセイにおける分子会合を可能とする親和力を備えた同様の分子対の間における結合が挙げられるが、これに限定するものではない。

【0059】

さらに、結合対として、組換え技術あるいは分子工学により製造される分析物類似体あるいは結合要素など、元の結合要素の類似体である要素を挙げることができる。

【0060】

結合要素が免疫反応体であれば、例えば、抗体、抗原、ハプテンあるいはこれらの錯体が可能であり、「抗体」を用いる場合、単クローン抗体あるいはポリクローナル抗体、組換えタンパク質型抗体あるいは天然型抗体、キメラ抗体、混合物(単数あるいは複数)、単鎖抗体提示ファージ抗体(ファージ全体を含む)、単鎖抗体を提示するその断片(単数あるいは複数)、ならびに抗体およびタンパク質の結合要素の混合物でよい。

【0061】

近年、進化分子工学の発達により、ランダムなオリゴヌクレオチド・ライブラリーから蛋白質等の標的分子に対して高いアフィニティーを有する核酸分子、すなわちアプタマー(核酸抗体と称される場合もある)をスクリーニングする技術(“systematic evolution of ligands by exponential enrichment”; SELEX or in vitro selection)が開発された。

【0062】

このアプタマーを用いるスクリーニング方法を用いて、抗体よりも迅速且つ容易な高アフィニティー・リガンドの調製が数多く報告されている(例えば、Nature, 355: 564 (1992)(非特許文献2)、国際特許出願WO92/14843号公報(特許文献3)、特開平8-252100号公報(特許文献4)、特開平9-216895号公報(特許文献5)等)。

【0063】

あるいは、タンパク質である核酸の転写因子と、ある特定の塩基配列を含む核酸との結合に関しても、疾病発生の原因究明や、さらには、効果的な診断・治療への応用も期待されている。

【0064】

本発明のセンサが対象とする「結合」には、勿論、このような核酸-タンパク質間の親和性結合も包含される。

【0065】

また、本発明のセンサが対象とする「結合」には、永久的あるいは一次的を問わず、あらゆる物理的付着あるいは化学的付着、あるいは密接な特異的・選択的な会合を含む。一般に、イオン結合の相互作用、水素結合、疎水力、ファンデルワールス力などにより、対象のリガンド分子と受容体との間を物理的に付着させることができる。「結合」の相互作用は、結合により化学変化が起こる場合のように短い可能性がある。これは、結合成分が酵素であり、その分析物「結合物質」が酵素用基質である場合に一般的である。さらには、化学的連結が、永久的あるいは可逆的結合である可能性もある。結合は、特に異なる条件下において、特異的となる可能性がある。

【0066】

実際に、本発明のセンサを用いた検出方法における、前記構造体上に固定化された結合物質と標的物質との接触および結合工程の一例としては、結合物質を固定化する前記構造体を、組織や細胞ホモジェネートあるいは血清などの流体といった天然タンパク質を含む生物学的試料に接触させて、その天然タンパク質を前記構造体表面に固定化する結合物質に特異的に吸着・結合させる工程である。

【0067】

また、該工程の別の一例としては、周知のファージ・ディスプレイ抗体選択法で用いられているように、結合物質であるタンパク質を固定化する磁性構造体を用いて、適したバクテリオファージの表面に提示される抗体部分を選択的に結合することができる。

【0068】

また、該工程の別の一例としては、ハイブリドーマ上澄み液、ファージ・ディスプレイなどの流体など、受容体を含有した生物学的試料に接触させて、生物学的試料中に含まれる受容体を、特異的に前記構造体上に固定化された結合物質に吸着させる工程も考え得る。

【0069】

本発明のセンサにより複数の標的物質を検出したい場合には、本発明の検出装置に前記流体中の標的物質を予め分離する手段を講じることもできる。このような手段としては、前記流体が気体性流体である場合には、ガスクロマトグラフィーが一般的に用いられ、前記流体が液体性流体である場合には、液体クロマトグラフィー及び電気泳動が一般的に用いられるが、前記流体中の標的物質を分離しうる手段であればこれらに限定されるものではない。

【0070】

本発明のセンサを用いた検出方法においては、標的物質を蛍光物質や金属微粒子、半導体微粒子、酵素等の標識剤で標識化する必要は無いが、屈折率差が小さい場合、結合物質に対して標的物質が顕著に低分子量である等の場合には、前記標的物質を前記標識剤で標識化することが好ましい場合もある。

【0071】

更に本発明のセンサを用いた方法においては、固体部分と空構造の屈折率差が大きい場合においてより高感度な検出が可能な場合があるため、液体性流体での結合反応の後に、場合によっては洗浄工程を施し、更には空気や窒素等でパージして水分を除去して検出を行う場合もある。

【0072】

また本発明において、標的物質を「検出する」とは、標的物質の存在、種類、濃度、量などを測定する意味も含み、センシングするという言葉と同義で用いている。

【0073】

本発明の明細書中において波動とは、超音波などの音波や、光や高周波などの電磁波などを指すが、以下電磁波を用いて本発明のセンサについて説明する。

【0074】

また、本明細書中における周期構造とは空構造と固体部分からなるものであり、例えば固体部分としてシリコンなどの誘電体、空構造としてはシリコンに空けられた細孔などが挙げられる。またこの周期構造は空構造と固体部分が1次元、2次元または3次元に周期的に並んだ構造であり、その周期は扱う電磁波の波長程度であり、例えば電磁波として波長800ナノメートルの光を扱った場合、この光に対して周期構造の周期は200ナノメートルや400ナノメートルなどが考えられる。

【0075】

一次元周期構造の場合、図1のように高屈折率材料の薄膜である固体部分102が空構造である隙間103を隔てて周期的に繰り返された構造101などがある。図2に二次元の周期構造を示す。図2中紙面右の図は、紙面左の図のA-Bでの切断図である。固体部分202に空構造である細孔203が周期的に並んだ構造201である。また三次元の場合は、図3のように固体である微小球302が六方細密構造を形成するように三次元的に並んだ構造301などがあり、固体部分302の隙間303が空構造として機能する。

【0076】

また本明細書中の電磁波とは、波長がおおよそ数100ナノメートルから数100マイクロメートルまでのものをいう。また、周期構造をなす固体部分の材料としては、シリコンやガリウムヒ素などの半導体や、ガラスや樹脂など様々なものが挙げられる。また特定の波長とは、本明細書中の電磁波の波長帯域のうち、実際のセンサを構成した場合にその構成において扱うのに最も適した波長であり、単一のものでも、ある幅をもった一部の波長帯域でもよい。このような周期構造においては、伝播する電磁波のエネルギーと波数ベクトルとの間には、特異な分散関係が成立する。

【0077】

特に電磁波が光の場合、周期構造を世の中でいうフォトニック結晶といい、その分散関係をグラフ化するとフォトニックバンド構造を形成する。また、周期構造を形成する固体部分の形状や周期性により、このフォトニックバンド構造には様々なものが存在する。フォトニックバンド構造は広く電磁波に対しても成り立ち、いわゆる光の領域以外の電磁波に対して本明細書中において、バンド構造と称する。

【0078】

周期構造によるバンド構造は異なり、どのような方向にも周期構造中を伝播することができない波長領域の電磁波が存在することがあり、バンド構造中でのこの領域のことをバンドギャップ、特に電磁波が光の場合はフォトニックバンドギャップという。例えば、周期構造の格子定数を a とし、二次元面内方向に周期的に並ぶ半径 $0.4a$ の孔からなる周期構造をシリコンに形成した場合のバンド構造の計算結果を図19に示す。横軸は周期構造の二次元面内における電磁波の波数ベクトルを、縦軸は電磁波の規格化された周波数または波長を表す。

【0079】

二次元の周期構造の場合、その面に平行な偏波の電磁波をTEモード、垂直な偏波の電磁波をTMモードといい、図中点線がTMモード、実線がTEモードをあらわす。TEモードに注目した場合、どのような波数ベクトルに対しても電磁波が存在できない領域1901、つまりバンドギャップが存在することがわかる。また周波数軸において、バンドギャップの両端付近をバンド端という。

【0080】

また、例えば格子定数 a を350nmとし、図20は、図19の波数ベクトルがKのところでの、電磁波の透過率を電磁波の波長に対して計算した結果である。図20中、波長がおおよそ900nmから1400nm付近で、透過率がほぼ0となるバンドギャップが見られる。

【0081】

本発明のセンサにおいては、周期構造の空構造内の物質の種類や物性の変化、センサを構成する材料の物性や温度などの環境の変化や、標的物質と結合物質の結合反応の前後で、バンド構造が変化するので、図20におけるバンド端2001も結合反応の前後で変化または

シフトすることになる。この変化を検出することにより、標的物質を検出することができる。また本明細書中における周期構造は流体を流すための流路の少なくとも一部に配置されているが、周期構造全体が流路に包含されている必要はない。さらに流路全体が周期構造で満たされていてもよい。

【0082】

また本明細書中における電磁波照射手段は、センシングに用いる電磁波を発生させるための電磁波発生源を備えている。電磁波発生源としては例えばレーザが挙げられる。この場合レーザからの電磁波である光をレンズなどによりコリメートすることによりセンシングのために照射する電磁波とすることができる。このように、電磁波照射手段はセンシングに適した電磁波を発生、出射するための構成要素をすべて備えたものをいう。

【0083】

また本発明のセンサは信号電磁波を検出するための電磁波検出器を備えている。電磁波照射手段からの電磁波は周期構造に照射され、周期構造中を伝播して透過した信号電磁波、または反射した信号電磁波を、電磁波検出器を用いて検出する。電磁波検出器としては、フォトダイオードやCCD(電荷結合素子)検出器などが挙げられる。

【0084】

このように本発明のセンサを構成することで、検出対象の標的物質を検出する。

【0085】

本発明において、周期構造の空構造内の物質の物性や種類、固体部分の物性や種類、センサを構成する材料の物性や種類、また温度などの環境因子により、周期構造のバンド構造が変化するため、この変化を検出することにより標的物質を検出することができる。例えば、周期構造の空構造内を標的物質を含む流体が流れる場合と空構造内が標的物質を含まない流体で満たされている場合では、周期構造のバンド構造が異なるので、標的物質が空構造内に導入されたことによるバンド構造の変化を検出することにより、標的物質を検出することができる。

【0086】

また本発明の周期構造の空構造側の表面に、検出対象である標的物質と選択的に結合反応を起こす結合物質をあらかじめ担持しておくことにより、標的物質の検出を行うことができる。このことにより標的物質を含有した流体が流路の一部に設けられた周期構造の空構造部分を通流する際に、流体中の標的物質と周期構造の空構造側の表面に担持された結合物質の間で選択的な結合反応が起こる。

【0087】

標的物質一つと結合物質一つでの結合反応は、瞬時に起こると考えられるが、固体表面にまばらにまたは密集して担持された複数の結合物質と流体中に分散された複数の標的物質との結合反応は、全体として徐々に進行しすべての結合反応が終了するまでにはある程度の時間を要する。

【0088】

本発明のセンサにおいては結合反応による周期構造の特性またはバンド構造の変化を電磁波により測定することにより、標的物質の存在、種類や濃度などを検出するが、本明細書中での結合反応前後という表現は、結合物質を担持された周期構造に標的物質の分散した流体を流していない状態と、流し始めてから特定の時間経過した状態を比較して用いる。ここで特定の時間とは、周期構造に標的物質が分散された流体を流し始める時を基準に、電磁波により周期構造の特性またはバンド構造の変化を測定することができるのに十分なだけ結合反応が進行する時間をいう。この特定の時間は、結合物質、標的物質、流体、周期構造などの種類や材料により異なることがある。

【0089】

このように結合反応が起こる前後では、周期構造の特性またはバンド構造、特に電磁波に対する特性つまりが変化する。また、この変化とは例えば、ある波長の電磁波の周期構造中の透過率や反射率が変化するなどが挙げられる。つまり、結合反応前後での信号電磁波の変化を測定することにより、流体中の標的物質の検出、例えば濃度などを測定す

ることができるのである。また、センシングの一連の過程に必要な部位をすべて備えているため、高効率かつ簡便にセンシングを行うことができる。

【0090】

また本発明は、標的物質を含む流体を流すための流路としての一つ以上の孔と固体部分によりなる少なくとも1本のホーリーファイバと、

特定の波長の電磁波を発生させる電磁波発生源を備えた、ホーリーファイバに電磁波を照射するための電磁波照射手段と、

ホーリーファイバから出射される信号電磁波を検出するための電磁波検出器とから成るセンサを提供するものである。

【0091】

本明細書中におけるホーリーファイバとは、固体部分と孔からなるファイバであり、高屈折率材料からなるコア部と、コア部と比較して低屈折率材料から成るクラッド部との界面における電磁波の全反射を用いた従来の光ファイバなどに対し、コア部とクラッド部の屈折率の高低を特に定義せず、ファイバ中にファイバの長さ方向に伸びる一つ以上の孔を有するファイバを指す。固体部分としてはガラスやプラスチック材料が挙げられる。孔は、前記周期構造における空構造と同様で特定の固体物質で満たされていない領域であり、ホーリーファイバにおいてはその長さ方向に渡り連続的に存在する。

【0092】

本発明のセンサに用いるホーリーファイバは、あらかじめその孔側の表面に検出対象である標的物質と選択的に結合反応を起こす結合物質をあらかじめ担持されたものであり、そのような孔の中を標的物質が含有された流体が流れることになる。ホーリーファイバ自体を流路を備えたものとしてセンサの構成に用いてもよいし、別の流路の少なくとも一部にホーリーファイバを配置して、その孔の中に流体を流してもセンシングを行うことができる。ホーリーファイバをセンシングに用いる場合はこのようにホーリーファイバ自体が流路としての役割も果たすため、その構成はより簡素なものなり、センサの作製も容易に行うことができる。

【0093】

本発明において、ホーリーファイバの孔内の物質の物性や種類、固体部分の物性や種類、センサを構成する材料の物性や種類、また温度などの環境因子により、電磁波に対するホーリーファイバの特性が変化するため、この変化を検出することにより標的物質を検出することができる。例えば、ホーリーファイバの孔内を標的物質を含む流体が流れる場合と孔内が標的物質を含まない流体で満たされている場合では、ある波長の電磁波のホーリーファイバに対する透過率や反射率が変化することなどが挙げられる。標的物質が空構造内に導入されたことによるこの特性変化を検出することにより、標的物質を検出することができる。

【0094】

また本発明におけるホーリーファイバの孔側の表面に標的物質と選択的に結合する結合物質を担持しておくことにより、標的物質の検出を行うことができる。

【0095】

標的物質を含有した流体が孔の中を流れる際に、流体中の標的物質とホーリーファイバの孔側の表面に担持された結合物質の間で選択的な結合反応が起こる。このことにより結合反応が起こる前後では、ホーリーファイバの特性、特に電磁波に対する特性が変化する。この変化とは例えば、ある波長の電磁波のホーリーファイバに対する透過率や反射率が変化することなどが挙げられる。つまり、結合反応前後での信号電磁波の変化を測定することにより、流体中の標的物質の検出、例えば濃度などを測定することができるのである。また、センシングの一連の過程に必要な部位をすべて備えているため、高効率かつ簡便にセンシングを行うことができる。

【0096】

また特にセンサをホーリーファイバを用いて構成する場合、そのホーリーファイバをフォトニック結晶ファイバとすれば、標的物質と結合物質の結合反応の前後での信号電磁波

の変化をより感度よく測定することができる。フォトニック結晶ファイバとは、ファイバの長さ方向に対して垂直な断面において、その動径方向にまたはその面内二次元方向に孔が周期的に並んでいるものなどが挙げられ、ファイバが孔を有するという効果から電磁波をファイバ内部に閉じ込めて伝播させるものである。

【0097】

このようなフォトニック結晶ファイバにおいては、伝播する電磁波の動径方向成分のエネルギーと波数ベクトルとの間には、特異な分散関係が成立する。その分散関係をグラフ化するとフォトニックバンド構造を形成する。また、孔の形状や周期性により、このフォトニックバンド構造は様々なものが存在する。フォトニックバンド構造は広く電磁波に対しても成り立ち、いわゆる光の領域以外の電磁波に対して本明細書中において、バンド構造と称する。また特にフォトニック結晶ファイバが、上記動径方向と電磁波との間の分散関係においてフォトニックバンドギャップを有する場合、標的物質の検出を高感度に行うことができる。

【0098】

また本発明のセンサに偏波制御手段を具備することにより、照射する電磁波の偏波を制御することができる。本明細書中において偏波とは、電磁波の電場の空間的な偏りのことをいい、例えば電磁波が可視光や赤外光、紫外光などの光である場合、偏光と称する。例えば電磁波が光の場合、偏波制御手段としては、偏光子、グランテラープリズムや $\lambda/2$ 板などが挙げられる。本発明のセンサに用いる周期構造やホーリーファイバ、またはフォトニック結晶ファイバはその構造によって、扱う電磁波に対する特性が電磁波の偏波依存性を有する場合がある。例えば二次元の周期構造などはその構造的な異方性から、電磁波に対する特性の偏波依存性は顕著である。電磁波に対する偏波依存性を有するこのような構造をセンサの構成に用いる場合、偏波制御手段を用いて照射する電磁波の偏波をセンシングに適した偏波に制御することにより、標的物質の検出を高感度に明確に行うことができる。

【0099】

また本発明のセンサにアライメント手段を具備することにより、照射する電磁波の方向、角度、位置などを制御することができ、信号電磁波を効率的に検出することができる。照射位置とは、周期構造またはホーリーファイバの電磁波が入射される領域をいい、照射角度とは、照射する電磁波の、周期構造またはホーリーファイバの一つの方向を基準としてその基準からの角度または方向をいう。

【0100】

例えば、両端から同距離の領域に結合物質が最も多く担持されている長さ1ミリメートルのガラス製のホーリーファイバに電磁波を照射し、反射する電磁波を信号電磁波として検出する場合、アライメント手段を用いることにより、ホーリーファイバの両端から同距離つまり端から0.5ミリメートルの領域を照射位置として、また信号電磁波の強度が最大になる照射角度つまり基準となるホーリーファイバの長さ方向からの角度を例えば30度になるように、照射位置と照射角度を制御して電磁波を照射することができる。このことにより、検出する信号電磁波の強度を大きくしたり、波長などの特性を明確にしたりすることができ、標的物質の検出を効果的にまた効率よく行うことができる。

【0101】

また本発明のセンサに第二の偏波制御手段を具備することにより、信号電磁波の偏波を制御することができる。例えば電磁波が光である場合、偏波制御手段としては、偏光子、グランテラープリズムや $\lambda/2$ 板などが挙げられる。本発明のセンサに用いる周期構造やホーリーファイバ、またはフォトニック結晶ファイバはその構造によって、扱う電磁波に対する特性が電磁波の偏波依存性を有する場合がある。例えば二次元の周期構造などはその構造的な異方性から、電磁波に対する特性の偏波依存性は顕著である。

【0102】

電磁波に対する偏波依存性を有するこのような構造をセンサの構成に用いる場合、第二の偏波制御手段を用いて信号電磁波の偏波を、標的物質と結合物質の結合反応前後による

信号電磁波の特性の違いが明確になる偏波に制御することにより、標的物質の検出を高感度に明確に行うことができる。

【0103】

また本発明のセンサに温度制御手段を具備することにより、センサの特性を安定化しセンシングを安定にまた高感度に行うことができる。本明細書中での温度制御手段は、周期構造、ホーリーファイバ、フォトニック結晶ファイバのいずれかまたは、流路の温度を制御することができるものである。例えばペルチェ素子上に周期構造を配置しペルチェ素子をコントローラによりフィードバック制御することにより周期構造の温度を制御することなどが挙げられるが、この場合ペルチェ素子とそのコントローラの両方を含んだものを温度制御手段と称する。

【0104】

本発明のセンサが複数の周期構造、またはホーリーファイバ、またはフォトニック結晶ファイバを含むことにより、本発明のセンサにより複数種類の標的物質を同時または短時間に簡便に検出することができる。

【0105】

また本発明のセンサを構成する電磁波照射手段の電磁波発生源を波長可変の発生源とすることにより、照射する電磁波の波長を変化させることができ、周期構造、ホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバの特性に合わせた波長に合わせることができたり、また波長を変化させながら信号電磁波を検出することで信号電磁波のスペクトルを測定したりすることができる。また担持する結合物質が異なり扱う波長の異なる複数の周期構造、ホーリーファイバまたはフォトニック結晶に一つの電磁波発生源により、異なる波長の電磁波を照射することができる。

【0106】

このことにより、標的物質と結合物質の結合反応前後での信号電磁波のスペクトル変化を測定することができ、標的物質の検出を行うことができる。波長可変の電磁波発生源としては、色素レーザーや波長可変半導体レーザーなどが挙げられる。

【0107】

また本発明のセンサを構成する電磁波検出器が信号電磁波の強度を測定するための電磁波強度測定手段を備えることにより、標的物質と結合物質の結合反応前後における信号電磁波の強度変化を測定することができる。例えば、電磁波として光をまた周期構造として固体部分としての誘電体と空構造から成るフォトニック結晶を用いる場合、標的物質と結合物質の結合反応の前後ではフォトニック結晶を構成する誘電体の構造や実効的な誘電率が変化するため、フォトニック結晶自体の特性が変化する。

【0108】

この特性の変化によりフォトニック結晶に対する光の透過率や反射率が変化する。例えばある方向にある波長の光をフォトニック結晶に照射した場合、結合反応の前後では透過率や反射率が異なるため、結合反応の前後での透過率や反射率の変化を測定すれば、標的物質を検出することができる。

【0109】

また本発明のセンサを構成する電磁波検出器が信号電磁波のスペクトルを測定するためのスペクトル測定手段を備えることにより、結合物質と標的物質の結合反応前後における信号光のスペクトルの変化を測定することができ、流体中の標的物質を検出することができる。例えば、電磁波として光を、また周期構造として固体部分としての誘電体と空構造から成るフォトニック結晶を用いる場合、標的物質と結合物質の結合反応の前後ではフォトニック結晶を構成する誘電体の構造や実効的な誘電率が変化するため、フォトニック結晶自体の特性が変化する。

【0110】

この特性の変化によりフォトニック結晶に対する光の透過スペクトルや反射スペクトルは変化する。例えば式レーザーなどの波長可変レーザーによりある方向に伝播する波長を走査することができる光をフォトニック結晶に照射し、CCD検出器などのスペクトル測定手

段により、光の波長に対する信号光の強度分布つまり透過率スペクトルや反射スペクトルを測定することができる。結合反応前後によりこの透過スペクトルや反射スペクトルは変化するため、この変化を測定することにより標的物質を検出することができる。

【0111】

また本発明のセンサは波長帯域の異なる複数の空間的に重なった前記信号電磁波を波長帯域により分離するための波長フィルターと、空間的に分離するための分離手段を備えている構成とすることもできる。この構成により、異なる波長の信号電磁波が空間的に重なって伝播している場合など、波長ごとに電磁波の経路を分離することができる。例えば、波長フィルターとしての狭帯域フィルターと空間的な分離手段としてのミラーにより構成することができる。分離した複数の電磁波を別々の電磁波検出器により検出することにより、複数の波長帯域を持つ電磁波を同時に検出することができる。

【0112】

また本発明のセンサを構成する電磁波検出器が前記信号電磁波の出射角度または伝播方向を測定するための出射角度測定手段を備えることにより、標的物質と結合物質との結合前後での信号電磁波の出射角度の変化を検出でき、標的物質の存在、濃度、種類などを検出することができる。標的物質と結合物質の結合反応の前後では、周期構造、ホーリーファイバ、フォトニック結晶ファイバの特性またはバンド構造が変化するため、信号電磁波が出射される角度が変化する。つまり、周期構造、ホーリーファイバ、フォトニック結晶ファイバのある方向を基準としたときの信号電磁波の伝播方向が変化する。

【0113】

この変化を出射角度測定手段により測定することにより、周期構造、ホーリーファイバ、フォトニック結晶の特性またはバンド構造の変化を測定することができ、標的物質の存在、種類、濃度などを検出することができる。出射角度測定手段としては例えば、フォトダイオードアレイなどが挙げられる。

【0114】

周期構造またはフォトニック結晶ファイバを用いる場合、特にバンド構造におけるバンド端に相当する電磁波を、アライメント手段によりスーパープリズム効果が発現するような角度または方向で、周期構造またはフォトニック結晶ファイバに照射することにより、高感度に標的物質の存在、種類、濃度などを検出することができる。スーパープリズム効果とは、バンド構造のバンド端付近に相当する電磁波の、周期構造またはフォトニック結晶ファイバと周辺物質との界面における屈折角が、電磁波の波長の微小な変化やバンド構造の微小な変化により、大きく変化する効果である。

【0115】

本発明においては、標的物質と結合物質の結合反応によるバンド構造の微小な変化による信号電磁波の出射角度や伝播方向の大きな変化を出射角度測定手段により検出することにより、標的物質の濃度、種類、存在を検出する。バンド構造の微小な変化に対して信号電磁波の出射角度や伝播方向の変化が非常に大きいので、検出を非常に高感度にまた短時間で行うことができる。出射角度測定手段としては例えば、フォトダイオードアレイなどが挙げられる。

【0116】

また本発明のセンサを、周期構造がその周期性を乱す欠陥構造を有する構成とすることにより、標的物質の検出を行うことができる。ここでいう欠陥構造とは、周期構造の本来の周期性を乱すような構造のことであり、例えば高さ $10\mu\text{m}$ 、縦 $100\mu\text{m}$ 、横 $100\mu\text{m}$ の周期構造が高さ $10\mu\text{m}$ 、半径 $5\mu\text{m}$ の固体部分である円柱とその周囲の空構造により周期 $20\mu\text{m}$ で形成されている場合、本来周期的に周期構造全体に二次元に並んでいる円柱の一つが存在していないような領域をいう。

【0117】

特にそのバンド構造がバンドギャップを有するような周期構造にこのような欠陥構造を導入すると、どの方向にも伝播することができない波長領域の一部に伝播することができる波長領域が現れる。本明細書中ではこの波長領域を欠陥準位と称する。欠陥準位は導入

する欠陥構造のサイズや形状、場所、数などにより設計することができる。

【0118】

本発明のセンサにこのような欠陥準位を用いると、標的物質と結合物質の結合反応前後での周期構造の特性またはバンド構造の変化とともに、バンド構造中の欠陥準位も変化する。例えば欠陥準位に相当した波長を有する電磁波を周期構造またはフォトニック結晶ファイバに照射し、結合反応前後での信号電磁波のスペクトルや強度を測定し比較することにより、欠陥準位の変化を検出することができる。このことにより、標的物質の存在、種類、濃度などを検出することができる。また、欠陥構造の設計により標的物質の検出を非常に高感度に行うことができる。

【0119】

また本発明のセンサを構成する電磁波照射手段からの電磁波の照射方向が、周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバ付近における流路の長さ方向と平行ではないように、電磁波照射手段と、前記流路と、前記電磁波検出器が配置されている構成とすることができる。このような構成にすることにより、照射する電磁波の角度や方向や位置を精密に制御することを必要とせず、より簡便に標的物質の検出を行うことができる。

【0120】

また本発明のセンサを、流路の少なくとも一部に配置された、空構造側の表面に互いに異なる結合物質を担持された一つまたは複数の周期構造それぞれに対して、一つの電磁波照射手段と一つの電磁波検出器が配置されているように構成することにより、例えば、表面に異なる結合物質を担持された複数の周期構造に電磁波を照射する場合、複数の周期構造から出射される複数の信号電磁波それぞれを、各々に対応した電磁波検出器で検出することができ、複数種の標的物質を同時に検出することが可能である。

【0121】

複数の周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバそれぞれが互いに異なる周期性、異なる固体部分の形状からなるものでもよく、また周期性や固体部分の形状やサイズが同一のものでも、標的物質のサイズや形状が異なればそれぞれの周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバからの信号電磁波は異なる特性を有することになるため可能である。

【0122】

また本発明のセンサを、一つの電磁波照射手段からの電磁波が、流路に配置され空構造側の表面に互いに異なる結合物質を担持された周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバに照射され、電磁波を照射された複数の周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバから出射される複数の信号電磁波それぞれに対して一つずつ電磁波検出器を配置されている構成とすることにより、複数の種類の標的物質の検出を簡便に行うことができる。

【0123】

一つの電磁波照射手段からの一つの電磁波を複数の周期構造または複数のホーリーファイバまたは複数のフォトニック結晶ファイバに照射する方法としては例えば、照射する一つの電磁波をミラーを用いて複数に分割したり、照射する一つの電磁波の伝播経路上に複数の周期構造または複数のホーリーファイバまたは複数のフォトニック結晶ファイバを配置する方法などがある。このような構成にすることにより、複数種類の標的物質の検出を行うための複数の周期構造または複数のホーリーファイバまたは複数のフォトニック結晶ファイバそれぞれに対して複数個の電磁波照射手段を用意する必要はなく、非常に簡素なセンサを構成することが可能である。

【0124】

また、電磁波照射手段は必ずしも一つに限るものではなく、複数の周期構造または複数のホーリーファイバまたは複数のフォトニック結晶ファイバに対して一つ配置されていればよい。例えば、一つの電磁波照射手段と異なる結合物質が担持された同一の周期性および同一の固体部分からなる3つの周期構造とによる構成をユニットとして、このユニット

を3つ配置した構成によりセンサを構成することが可能である。

【0125】

各ユニットを構成する電磁波照射手段をなす電磁波発生源は同一の波長を有する電磁波を発生させるものでもよいし、必ずしもそうである必要はない。また、一つの電磁波発生手段が例えば波長可変の電磁波発生源である場合、非常に多くの標的物質を簡素な構成で、簡単に検出することが可能である。

【0126】

また本発明のセンサを、複数の前記周期構造が、前記流路の長さ方向に対して直列に配置されているように構成することにより、複数種類の標的物質を同時または簡単に検出することができる。配列された周期構造は互いに接触するあるいは隣り合う必要はなく、ある間隔をもって配列されていてもよい。

【0127】

ここでいう直列とは、流路の周期構造が配置されている領域付近における流路の長さ方向に平行な方向にある程度平行であるということの意味する。つまり、流路の長さ方向に対して厳密に平行である必要はなく、作製上のばらつきや誤差、揺らぎなどは許容されるものとする。

【0128】

それぞれの周期構造に照射する電磁波は、一つの電磁波照射手段からの電磁波を用いても、複数の電磁波照射手段からの電磁波を用いてもよい。一つの電磁波照射手段からの一つの電磁波を複数の周期構造に照射する方法としては例えば、照射する一つの電磁波をミラーを用いて複数に分割したり、照射する一つの電磁波の伝播経路上に複数の周期構造を配置したりする方法などがある。

【0129】

また、例えば一つの電磁波照射手段と内部に3つの周期構造が配置された一つの流路による構成をユニットとして、このユニットを3つ配置した構成によりセンサを構成することも可能である。このような構成にすることにより、複数の異種標的物質の検出を簡素な構成で、簡単にまたは同時に行うことができる。

【0130】

また本発明のセンサを、複数の前記周期構造が、前記流路の長さ方向に対して並列に配置されているように構成することにより、複数種類の標的物質を同時または簡単に検出することができる。周期構造がこのように配置されていれば、例えば一つの電磁波がすべての周期構造中を順に伝播するようにすることができ、特に異種の結合物質がそれぞれの周期構造に担持されている場合、一つの電磁波で複数の標的物質を簡単な構成で、簡便に検出することができる。配列された周期構造は互いに接触するあるいは隣り合う必要はなく、ある間隔をもって配列されていてもよい。

【0131】

ここでいう直列とは、流路の周期構造が配置されている領域付近における流路の長さ方向に垂直な方向にある程度平行であるということの意味する。つまり、流路の長さ方向に対して厳密に垂直である必要はなく、作製上のばらつきや誤差、揺らぎなどは許容されるものとする。

【0132】

それぞれの周期構造に照射する電磁波は、一つの電磁波照射手段からの電磁波を用いても、複数の電磁波照射手段からの電磁波を用いてもよい。一つの電磁波照射手段からの一つの電磁波を複数の周期構造に照射する方法としては例えば、照射する一つの電磁波をミラーを用いて複数に分割したり、照射する一つの電磁波の伝播経路上に複数の周期構造を配置したりする方法などがある。

【0133】

また、例えば一つの電磁波照射手段と内部に3つの周期構造が配置された一つの流路による構成をユニットとして、このユニットを3つ配置した構成によりセンサを構成することも可能である。このような構成にすることにより、複数の異種標的物質の検出を簡素な

構成で、簡単にまたは同時に行うことができる。

【0134】

また本発明のセンサを、一つの前記電磁波照射手段が、複数の流路それぞれに配置された前記周期構造に電磁波を照射するように配置されているように構成することにより、複数種類の標的物質の検出を高感度に行うことができる。

【0135】

一つ以上の周期構造をもつ流路を複数配置し、すべての周期構造に電磁波を照射するための一つ以上の電磁波照射手段、およびすべての信号電磁波を検出するための電磁波検出器を配置することにより、非常に多くの種類の標的物質を高感度に簡単に検出することが可能である。

【0136】

また本発明のセンサを、電磁波照射手段からの電磁波の照射方向が、流路の周期構造付近における流路の長さ方向と平行となるように前記電磁波照射手段と、前記流路と、前記電磁波検出器が配置する構成とすることもできる。このような構成にすれば、電磁波の伝播経路の多くは流路または周期構造内に存在することになり、センサ全体としてのサイズを小さくすることができる。

【0137】

電磁波の伝播方向が、流路の周期構造付近における流路の長さ方向と平行な場合にも、本発明のセンサを、流路の少なくとも一部に配置された、空構造側の表面に互いに異なる結合物質を担持された一つまたは複数の周期構造それぞれに対して、一つの電磁波照射手段と一つの電磁波検出器が配置されているように構成することにより、例えば、表面に異なる結合物質を担持された複数の周期構造に電磁波を照射する場合、複数の周期構造から出射される複数の信号電磁波それぞれを、各々に対応した電磁波検出器で検出することができ、複数種の標的物質を同時に検出することが可能である。

【0138】

複数の周期構造それぞれが互いに異なる周期性、異なる固体部分の形状からなるものでもよく、また周期性や固体部分の形状やサイズが同一のものでも、標的物質のサイズや形状が異なればそれぞれの周期構造からの信号電磁波は異なる特性を有することになるため可能である。

【0139】

電磁波の伝播方向が、流路の周期構造付近における流路の長さ方向と平行な場合に、本発明のセンサを、例えば一つの電磁波照射手段からの電磁波が、流路に配置され空構造側の表面に互いに異なる結合物質を担持された周期構造に照射され、電磁波を照射された複数の周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバから出射される複数の信号電磁波それぞれに対して一つずつ電磁波検出器を配置されている構成とすることにより、複数の種類の標的物質の検出を簡便に行うことができる。

【0140】

一つの電磁波照射手段からの一つの電磁波を複数の周期構造に照射する方法としては例えば、照射する一つの電磁波をミラーを用いて複数に分割したり、照射する一つの電磁波の伝播経路上に複数の周期構造を配置したりする方法などがある。

【0141】

このような構成にすることにより、複数種類の標的物質の検出を行うための複数の周期構造からの複数の信号電磁波それぞれに対して複数個の電磁波照射手段を用意する必要はなく、非常に簡素なセンサを構成することが可能である。

【0142】

また、電磁波照射手段は必ずしも一つに限るものではなく、複数の周期構造に対して一つ以上配置されていればよい。例えば、一つの電磁波照射手段と異なる結合物質が担持された同一の周期性および同一の固体部分からなる3つの周期構造とによる構成をユニットとして、このユニットを3つ配置した構成によりセンサを構成することが可能である。

【0143】

各ユニットを構成する電磁波照射手段をなす電磁波発生源は同一の波長を有する電磁波を発生させるものでもよいし、必ずしもそうである必要はない。また、一つの電磁波発生手段が例えば波長可変の電磁波発生源である場合、非常に多くの標的物質を簡素な構成で、簡単に検出することが可能である。

【0144】

電磁波の伝播方向が、流路の周期構造付近における流路の長さ方向と平行な場合に、本発明のセンサを、複数の前記周期構造が、前記流路の長さ方向に対して直列に配置されているように構成することにより、複数種類の標的物質を同時または簡単に検出することができる。周期構造がこのように配置されていれば、例えば一つの電磁波がすべての周期構造中を順に伝播するようにすることができ、特に異種の結合物質がそれぞれの周期構造に担持されている場合、一つの電磁波で複数の標的物質を簡単な構成で、簡便に検出することができる。配列された周期構造は互いに接触するあるいは隣り合う必要はなく、ある間隔をもって配列されていてもよい。

【0145】

ここでいう直列とは、流路の周期構造が配置されている領域付近における流路の長さ方向に平行な方向にある程度平行であるということを意味する。つまり、流路の長さ方向に対して厳密に平行である必要はなく、作製上のばらつきや誤差、揺らぎなどは許容されるものとする。

【0146】

それぞれの周期構造に照射する電磁波は、一つの電磁波照射手段からの電磁波を用いても、複数の電磁波照射手段からの電磁波を用いてもよい。一つの電磁波照射手段からの一つの電磁波を複数の周期構造に照射する方法としては例えば、照射する一つの電磁波をミラーを用いて複数に分割したり、照射する一つの電磁波の伝播経路上に複数の周期構造を配置したりする方法などがある。また、例えば一つの電磁波照射手段と内部に3つの周期構造が配置された一つの流路による構成をユニットとして、このユニットを3つ配置した構成によりセンサを構成することも可能である。このような構成にすることにより、複数の異種標的物質の検出を簡素な構成で、簡単にまたは同時に行うことができる。

【0147】

電磁波の伝播方向が、流路の周期構造付近における流路の長さ方向と平行な場合に、本発明のセンサを、複数の周期構造が、流路の長さ方向に対して並列に配置されているように構成することにより、複数種類の標的物質を同時または簡単に検出することができる。配列された周期構造は互いに接触するあるいは隣り合う必要はなく、ある間隔をもって配列されていてもよい。

【0148】

ここでいう直列とは、流路の周期構造が配置されている領域付近における流路の長さ方向に垂直な方向にある程度平行であるということを意味する。つまり、流路の長さ方向に対して厳密に垂直である必要はなく、作製上のばらつきや誤差、揺らぎなどは許容されるものとする。

【0149】

それぞれの周期構造に照射する電磁波は、一つの電磁波照射手段からの電磁波を用いても、複数の電磁波照射手段からの電磁波を用いてもよい。一つの電磁波照射手段からの一つの電磁波を複数の周期構造に照射する方法としては例えば、照射する一つの電磁波をミラーを用いて複数に分割したり、照射する一つの電磁波の伝播経路上に複数の周期構造を配置したりする方法などがある。

【0150】

また、例えば一つの電磁波照射手段と内部に3つの周期構造が配置された一つの流路による構成をユニットとして、このユニットを3つ配置した構成によりセンサを構成することも可能である。このような構成にすることにより、複数の異種標的物質の検出を簡素な構成で、簡単にまたは同時に行うことができる。

【0151】

電磁波の伝播方向が、流路の周期構造付近における流路の長さ方向と平行な場合に、本発明のセンサを、一つの前記電磁波照射手段が、複数の流路それぞれに配置された前記周期構造に電磁波を照射するように配置されているように構成することにより、複数種類の標的物質の検出を高感度に行うことができる。一つ以上の周期構造をもつ流路を複数配置し、すべての周期構造に電磁波を照射するための一つ以上の電磁波照射手段、およびすべての信号電磁波を検出するための電磁波検出器を配置することにより、非常に多くの種類の標的物質を高感度に簡単に検出することが可能である。

【0152】

また本発明のセンサの構成にホーリーファイバを用いる場合、電磁波照射手段により照射する電磁波が、ホーリーファイバのコア部の少なくとも一部をその長さ方向に導波するように、電磁波照射手段とホーリーファイバが配置されているように、本発明のセンサを構成することにより、標的物質の検出を行うことができる。ホーリーファイバはコア部およびクラッド部とからなり、コア部に電磁波を閉じ込めて電磁波を伝播するものである。

【0153】

ホーリーファイバの孔を流路とすることができるので、流路の中に周期構造などを作りこむ必要がなく、作製を簡単に行うことができるとともに、構成も簡素にまた小型にできる。例えば断面がホーリーファイバの外径に等しい径を持つ円形状の溝を流路として、その溝の一部にホーリーファイバを溝に平行に組み込むだけでも、結合反応による変化を検出する部分と流体の流路部分を形成することができる。

【0154】

さらに、ホーリーファイバは光を伝播するコア部とクラッド部からなるが、このような構成でコア部に電磁波照射手段により電磁波を伝播させることにより、電磁波の伝播経路の多くは流路またはホーリーファイバ内に存在することになり、センサ全体としてのサイズを小さくすることができる。

【0155】

また本発明のセンサの構成にホーリーファイバを用いる場合、電磁波照射手段により照射する電磁波が、ホーリーファイバのコア部の少なくとも一部をその長さ方向に導波するように、電磁波の照射位置および照射角度を制御するためのアライメント手段が配置されている構成とすることにより、ホーリーファイバのコア部に効率よく、電磁波を導入、伝播させることができる。

【0156】

照射位置とは、ホーリーファイバの電磁波が入射される領域をいい、照射角度とは、照射する電磁波の、ホーリーファイバの一つの方向を基準としてその基準からの角度または方向をいう。例えば、固体部分の孔側の表面に結合物質を担持されたホーリーファイバが、コア部とクラッド部の界面における電磁波の全反射を利用してコア部に電磁波を閉じ込めて伝播させるものである場合、電磁波照射手段により照射される電磁波が照射位置としてホーリーファイバ表面のある一部の領域に、また照射された電磁波がクラッド部からコア部へその界面で屈折して入射され、再度コア部とクラッド部の界面において界面に対する角度が全反射角以上となるように、アライメント手段を用いて照射位置と照射角度と制御することにより、ホーリーファイバのコア部つまり電磁波が伝播する部分を電磁波が伝播するように電磁波を入射させることができる。

【0157】

また、検出する側のホーリーファイバの一部を曲げておけば、結合物質と標的物質の結合反応前後における、ホーリーファイバのコア部への電磁波の閉じ込め条件または閉じ込めの強さが変化するため、ホーリーファイバの曲げた部分において、もれてくる電磁波の強度が変化する。この変化を検出することにより、標的物質の検出を効果的にまた効率よく行うことができる。

【0158】

また本発明のセンサの構成にホーリーファイバを用いる場合、電磁波照射手段により照射する電磁波が、ホーリーファイバのコア部をその長さ方向に導波しないように、電磁波

照射手段と前記ホーリーファイバを配置することにより、標的物質を検出することができる。このように構成することで、ホーリーファイバに照射する電磁波の照射位置を複数設けることができたり、また異種の結合物質がその孔側の表面に担持された複数のホーリーファイバに複数の電磁波を同時に照射し、複数種類の標的物質の検出を行うことができたりするのである。

【0159】

また本発明のセンサの構成にホーリーファイバを用いる場合、照射手段により照射する電磁波が、ホーリーファイバのコア部をその長さ方向に導波しないように、電磁波の照射位置および照射角度を制御するためのアライメント手段を配置するように本発明のセンサを構成にすることができる。

【0160】

照射位置とは、ホーリーファイバの電磁波が入射される領域をいい、照射角度とは、照射する電磁波の、ホーリーファイバの一つの方向を基準としてその基準からの角度または方向をいう。例えば、固体部分の孔側の表面に結合物質を担持されたホーリーファイバが、コア部とクラッド部の界面における電磁波の全反射を利用してコア部に電磁波を閉じ込めて伝播させるものである場合、電磁波照射手段により照射される電磁波が照射位置としてホーリーファイバ表面のある一部の領域に、また照射された電磁波がクラッド部からコア部へその界面で屈折して入射され、再度コア部とクラッド部の界面において界面に対する角度が全反射角より小さくなるように、アライメント手段を用いて照射位置と照射角度と制御することにより、ホーリーファイバのコア部つまり電磁波が伝播する部分を電磁波が伝播しないように電磁波を入射させることができる。

【0161】

また本発明のセンサが、一つの電磁波照射手段により照射する一つの電磁波が複数のホーリーファイバに照射されるように構成されていることにより、複数種類の標的物質を同時にまたは簡便に、さらに簡素な構成で検出することができる。一つの電磁波照射手段からの一つの電磁波を複数のホーリーファイバに照射する方法としては例えば、照射する一つの電磁波をミラーを用いて複数に分割したり、照射する一つの電磁波の伝播経路上に複数のホーリーファイバを配置する方法などがある。このような構成にすることにより、複数種類の標的物質の検出を行うための複数のホーリーファイバそれぞれに対して複数個の電磁波照射手段を用意する必要はなく、非常に簡素なセンサを構成することが可能である。また、電磁波照射手段は必ずしも一つに限るものではなく、複数のホーリーファイバに対して一つ配置されていればよい。

【0162】

また本発明のセンサを、標的物質の検出用の周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバとは別に、リファレンス用の周期構造またはホーリーファイバまたはフォトニック結晶ファイバが配置されている構成とすることにより、より高感度に標的物質の検出を行うことができる。例えば、標的物質の検出用の周期構造を扱う場合、それとは別に同様の周期構造をリファレンスとしてセンサに配置しておく。検出用の周期構造を有する流路には標的物質が分散された流体を流し、リファレンス用の周期構造には前記流体から標的物質を取り除いた流体を流す。

【0163】

すると、検出用の周期構造は内部での結合反応により、結合反応後の状態となり、またリファレンス用の周期構造は結合反応前の状態を保つことになる。両方の周期構造の特性を比較することにより、結合反応による変化だけを高感度に測定することができる。つまり標的物質をより高感度に検出することができるのである。

【0164】

また、本発明のセンサが含む構成要素と、波動検出器により検出した信号を処理するための信号処理手段とを含む装置を構成することができる。信号の処理としては例えば、波動検出器からの電気信号から標的物質の種類を特定して表示したり、標的物質の濃度などを計算して表示したりすることなどが挙げられる。本発明の装置を用いることにより、よ

り小型で簡素な装置での高感度で高精度かつ簡便なセンシングを行うことができる。本発明の装置を構成する構成要素を、一体にして本発明の装置を構成する必要はなく、それぞれの要素を必要に応じて分離して用いることにより、より利便性の高いセンシングを行うための装置とすることができる。

【実施例】

【0165】

(実施例1)

図4に本実施例に用いる、周期構造401を示す。この周期構造は、固体部分402として高さ $1\mu\text{m}$ 、半径 約 110nm のシリコンの円柱が格子定数約 390nm で三角格子状に二次元に並んだものであり、その隙間の部分403を空構造とする。周期構造全体の大きさは、縦およそ $100\mu\text{m}$ 、横およそ $100\mu\text{m}$ である。図中に説明の便宜上、 x 、 y 、 z 座標を示す。本実施例においては、扱う電磁波の波長が光の領域であるので、周期構造401をフォトニック結晶401とも称する。

【0166】

このフォトニック結晶401を実際にセンサに用いるために、流路の一部に設けた構成を図5に示す。図5は本発明のセンサのうち流路と周期構造によりなる部分であり、これをセンサチップ501と定義しておく。このセンサチップの流路の両端は流体を抽出して流路へ導入したり、流体を成分ごとに分離したりするような構造に結合されているが、そのような全体の構成のうち本実施例また本明細書中の実施例においては、特に標的物質の検出につかさどる部分を図示して説明する。

【0167】

例えばSOI (Silicon on Insulator)基板の厚さ $1\mu\text{m}$ の絶縁層505上の厚さ 500nm のSOI層を半導体プロセス技術により加工して、センサチップ501を作製する。フォトリソグラフィにより流路の壁となる流路側壁部502を、EB (電子線)描画、現像、ドライエッチング技術により、流路の一部に設けられた周期構造であるフォトニック結晶503を同様にSOI層に作製する。このフォトニック結晶503は401と同様のものの空構造側の表面に結合物質として、抗体を担持したものである。

【0168】

また、二つの流路側壁部502に挟まれた領域は流路504として機能する。図5において流路504上方つまり z 方向には、物質が存在しないように図示されているが、実際は流路から流体が漏れないように、SOI層の上にガラスや、樹脂などにより流路上方に蓋をした構成とする。図5は、説明の便宜上この蓋を省略して描いてある。また、今後の実施例の図においても、この蓋は省略されて描かれているものとする。

【0169】

流路504中を水の中に抗原が分散された流体が流れ、この流体がフォトニック結晶503を通過する際に、流体中の抗原とフォトニック結晶の空構造403側に担持された抗体が抗原抗体反応つまり結合反応を起こして、流体中の抗原はフォトニック結晶503に固定化されている抗体に特異的に結合し、固定化される。このことによりフォトニック結晶の特性が変化する。そのフォトニック結晶の特性の変化を光により測定して、標的物質を検出するセンサが、本実施例である。

【0170】

フォトニック結晶503は、TE偏光の光に対して、フォトニックバンド構造の中の第一バンドと第二バンドの間にフォトニックバンドギャップを有し、その第一バンド端の光の波長が、 1550nm 付近に相当するように設計されている。抗原抗体反応により、フォトニックバンド構造が変化するに際し、フォトニック結晶中をある方向に伝播する光の波長に対する透過率特性も変化する。例えば図20中のバンド端2001が短波長側にシフトすることになる。透過率特性のグラフを考えたときに、バンド端領域のある波長の光をフォトニック結晶に入射して、抗原抗体反応前後での透過光強度を比較すれば抗原を検出することができる。

【0171】

図6はセンサチップと光による検出系を示した図である。電磁波発生源であるレーザ602と光学系603よりなる電磁波照射手段601からの波長1550nmのレーザ光605を偏波制御手段である偏光板604と集光レンズ609を通して、フォトニック結晶503側面で光が集光されるようにセンサチップ501の流路側壁部502の側面に照射する。このとき照射する光は電場がz方向に偏波しているTM偏光である。フォトニック結晶を透過した光はもう一方の流路側壁部502の側面から出射される、この光(信号光)606をレンズ610でコリメートして偏光制御手段である偏光板607を通ることで、TM偏光成分だけを取り出して、最終的にレンズ611により集光して電磁波検出器であるフォトダイオード608で検出する。

【0172】

抗原抗体反応前後では、フォトニック結晶503のバンド端に相当する1550nmの光の透過率は変化するので、それぞれを測定して差をとれば標的物質である抗原を検出できることになる。また、流路に流体を流して、抗原抗体反応が起こり、抗原が抗体に結合して固定化された後、一度流路およびフォトニック結晶を水などで洗い流してから、透過光強度を測定してもよいし、洗い流さないで測定してもよい。流体中の抗原の濃度により、流体を流し始めてから一定の時間における透過光強度の変化は異なるので、例えば、時間で規格化して透過光強度の変化を測定することにより、流体中の抗原の濃度なども測定することができる。

【0173】

また、流路504はセンサの他の部分に接続されているが、流体中に複数の物質が分散している場合にも、標的物質と結合物質の特異的な反応を用いることから、本発明のセンサにより、目的とする特定の種類の標的物質だけを検出することが可能である。

【0174】

(実施例2)

本発明のセンサの実施例を図7を用いて説明する。モールド法により作製されたアクリル樹脂よりなるセンサチップを用いる。センサチップ701としての構成は、下層部(絶縁層)702の上に流路側壁部703に挟まれた流路704の一部にフォトニック結晶301が配置されたものである。また、光の放射方向は、図中xy面つまりセンサチップ面に垂直である。

【0175】

周期構造であるフォトニック結晶301は、図3に示したように固体部分である微小スチレン球302が、六方細密構造を形成するように三次元に配列したもので、隙間部分303を空構造とし、格子定数およびスチレン球半径は、フォトニック結晶301が1550nm付近にバンド端を有するように設計されている。また実施例1と同様に、フォトニック結晶301の固体部分302の空構造303側の表面に抗体を担持しておく。ここで抗原抗体反応により抗原を捕捉する抗体が担持されているフォトニック結晶301は縦100 μ m、横100 μ m、高さ20 μ mのサイズであり、このことにより、流路の幅も100 μ m、高さも20 μ mとなる。実施例1と同様、センサチップ701の流路704の上部は、樹脂により蓋をされているものとする。

【0176】

分散された流体を流路からフォトニック結晶に通すことにより、抗原抗体反応を起こす。レーザ601と光学系603よりなる電磁波照射手段601からの波長1550nmの光605を偏光制御手段である偏光板604を通し、フォトニック結晶301表面で集光されるようにレンズ609で絞って、照射する。フォトニック結晶301を透過した光606をレンズ610でコリメートして偏光板607を通して、レンズ611で集光しフォトダイオード608で検出する。実施例1と同様に、抗原抗体反応前後での透過光強度の変化を測定することにより、抗原を検出するものである。

【0177】

また、流路に流体を流して、抗原抗体反応が起こり抗原が抗体に結合して固定化された後、一度流路およびフォトニック結晶を水などで洗い流してから、透過光強度を測定してもよいし、洗い流さないで測定してもよい。流体中の抗原の濃度により、流体を流し始めてから一定の時間における透過光強度の変化は異なるので、例えば、時間で規格化して透過光強度の変化を測定することにより、流体中の抗原の濃度なども測定することができる。

【0178】

また、流路704はセンサの他の部分に接続されているが、流体中に複数の物質が分散している場合にも、標的物質と結合物質の特異的な反応を用いることから、本発明のセンサにより、目的とする特定の種類の標的物質だけを検出することが可能である。

【0179】

(実施例3)

実施例2に用いたセンサチップ、フォトニック結晶によるセンサの構成で、検出方法に抗原抗体反応前後におけるフォトニック結晶からの反射光の強度変化を測定する方法を用いた例である。

【0180】

図8に示したように、センサチップの温度を制御するための、温度コントローラ804に接続された温度制御手段803の上にセンサチップ701を配置している。また、フォトニック結晶301のバンド端に相当する波長のレーザー光をアライメント手段801を通して、フォトニック結晶に照射して、反射光をアライメント手段802を通してフォトダイオードで実施例2と同様に検出する。抗原抗体反応前後での反射光強度の変化を測定することにより、標的物質である抗原の検出を行う。

【0181】

また、流路に流体を流して、抗原抗体反応が起こり抗原が抗体に結合して固定化された後、一度流路およびフォトニック結晶を水などで洗い流してから、透過光強度を測定してもよいし、洗い流さないで測定してもよい。

【0182】

流体中の抗原の濃度により、流体を流し始めてから一定の時間における透過光強度の変化は異なるので、例えば、時間で規格化して透過光強度の変化を測定することにより、流体中の抗原の濃度なども測定することができる。

【0183】

また、流路704はセンサの他の部分に接続されているが、流体中に複数の物質が分散している場合にも、標的物質と結合物質の特異的な反応を用いることから、本発明のセンサにより、目的とする特定の種類の標的物質だけを検出することが可能である。

【0184】

(実施例4)

図9は一つの流路に複数のフォトニック結晶を配置した構成のセンサチップ901を示す図である。SOI基板の厚さ2 μ mの絶縁層902上にフォトリソグラフィにより障壁部903に挟まれた領域に流路904、幅5 μ mの光導波路908と909、フォトニック結晶907が位置する領域を作製し、フォトニック結晶の構造はEBリソグラフィを用いて作製する。

【0185】

フォトニック結晶905、906、907は、図4に示すものと同様にシリコンの円柱が三角格子状に二次元に配列したものでその隙間910を空構造とする。フォトニック結晶905、906、907のサイズは、縦100 μ m、横100 μ m、高さ1 μ mであり、流路904は幅100 μ m、高さ1 μ mである。フォトニック結晶905、906、907は、抗体が担持された状態で、そのフォトニックバンド構造に異なる波長領域のバンドギャップを有し、検出に用いるバンド端付近の波長もそれぞれ異なる。

【0186】

三つのフォトニック結晶は、異なる三種類の抗体をその空構造側の表面に担持されていて、フォトニック結晶ごとに検出する抗原の種類は異なる。つまりこのセンサチップ一つで、異なる三種類の抗原を検出することが可能である。また、光導波路に光を閉じ込めるために、光導波路908、909と障壁部903との間には、2 μ mの距離を設けてある。

【0187】

このセンサチップを用いて、複数種類の標的物質を検出する構成を図10に示す。三つのフォトニック結晶に対して、光による検出系も三構成用意する。

【0188】

半導体レーザ1004と光学系1007のなす電磁波照射手段1001、偏波制御手段としての偏光板1010、レンズ1013、レンズ1022、偏波制御手段としての偏光板1025、アライメント手段1028およびフォトダイオード1031が、光による第一の検出系をなす。

【0189】

半導体レーザ1005と光学系1008のなす電磁波照射手段1002、偏波制御手段としての偏光板1011、レンズ1014、レンズ1023、偏波制御手段としての偏光板1026、アライメント手段1029およびフォトダイオード1032が、光による第二の検出系をなす。

【0190】

半導体レーザ1006と光学系1009のなす電磁波照射手段1003、偏波制御手段としての偏光板1012、レンズ1015、レンズ1024、偏波制御手段としての偏光板1027、アライメント手段1030およびフォトダイオード1033が、光による第三の検出系をなす。

【0191】

第一、第二、第三の検出系はそれぞれフォトニック結晶905、906、907に対応している。偏光板1010、1011、1012は光をセンサチップ面に対してTM偏光に制御するものである。

【0192】

半導体レーザ1004、1005、1006はそれぞれ、三種類の抗体が別々に担持されたフォトニック結晶905、906、907のフォトニックバンド構造におけるフォトニックバンドギャップのバンド端領域中心付近の波長を発生させるものである。よって半導体レーザ1004、1005、1006は異なる波長の光を発生させるものである。

【0193】

電磁波発生手段1001、1002、1003からの3つのレーザ光1016、1017、1018は偏光板、レンズを通して、センサチップの一方の三本の光導波路908に結合され導波路中を伝播してフォトニック結晶905、906、907に達する。3つのフォトニック結晶からの三本の光はもう一方の三本の導波路909を通して、信号光1019、1020、1021としてセンサチップ外に出射され最終的には、それぞれに対応したフォトダイオード1031、1032、1033により測定される。

【0194】

抗原の分散された流体を流路からフォトニック結晶に流す前と後では、抗原抗体反応により、フォトニック結晶の特性が変化するので、バンド端における透過率が変化する。つまり、抗原抗体反応前後でのそれぞれのフォトニック結晶905、906、907のバンド端領域内の波長の光の透過強度を測定、比較することにより、流体中の三種類の抗原を同時に検出することができる。抗体の種類を変えることにより、検出する標的物質である抗原の種類も選択することができる。

【0195】

また、本実施例において、三つのフォトニック結晶に担持された三種類の抗体に特異的に結合する三種類の抗原以外の物質が、流体中に存在しているとしてもそれらは、フォトニック結晶に担持された抗体と特異的に結合するものではないので、目的とした三種類の抗原を選択的に検出することができる。

【0196】

(実施例5)

図11は、一つの電磁波発生手段で、複数の標的物質を検出するための本発明におけるセンサの1例を示す図である。本実施例におけるセンサチップ1101は実施例4におけるものと同様の手法で作製されるもので、その構造もほぼ同様であるが、フォトニック結晶1104、1105、1106は、その空構造側の表面に三種類の異なる抗体が別々に担持された状態のときのフォトニックバンド構造におけるフォトニックバンドギャップのバンド端がほぼ同じ波長の光に相当するように、その構造が設計されているものである。

【0197】

センサチップ1101は、障壁部1102、光導波路1139、1140、光導波路と障壁部の隙間1141

、流路1103、フォトニック結晶1104、1105、1106、よりなるものである。電磁波照射手段1107は、波長可変レーザ1108、波長可変レーザからの1本のレーザ光を3本に分離するためのビームスプリッター1109、ミラー1110、ビームスプリッター1111、ミラー1112、よりなるもので、波長可変レーザ1108の波長可変帯域はフォトニック結晶の検出につかうバンド端の領域の波長帯域を十分覆っているものである。

【0198】

本実施例では、外部共振器付きの半導体レーザ装置を用いる。この半導体レーザからの1本のレーザ光1113は3本のレーザ光1115、1116、1117に分離されて電磁波照射手段から出射され、アライメント手段1118、1119、1120、偏光制御手段である偏光板1121、1122、1123、レンズ1142、1143、1144を通り、センサチップ1101の一方の3本の光導波路1139にそれぞれ導入される。

【0199】

3本の光導波路1139を伝播した光は3つのフォトニック結晶に到達し、フォトニック結晶を透過した光はもう一方の光導波路1140を伝播し、レンズ1145、1146、1147、偏光制御手段である偏光板1130、1131、1132、レンズ1148、1149、1150を通り、分光器1133、1134、1135に導入されスペクトル検出器1136、1137、1138により測定される。

【0200】

抗原が分散された流体を流路からフォトニック結晶に流すことにより、フォトニック結晶における抗原と抗体の抗原抗体反応により、抗原がフォトニック結晶の空構造側の表面に担持された抗体に結合し固定化するため、フォトニック結晶のフォトニックバンド構造におけるフォトニックバンドギャップのバンド端付近における透過光のスペクトルが変化する。このスペクトルの変化を測定することにより、抗原を検出する。

【0201】

3つのフォトニック結晶において別々に、三つの異なる種類の抗原抗体反応が起こることから、測定する3つの信号電磁波つまり信号光1127、1128、1129の、抗原抗体反応前後でのスペクトル形状変化が異なるため、本実施例のセンサの構成により、3種類の標的物質である抗原を同時に検出できる。また、スペクトルの変化から、抗原の種類を特定したり、濃度などを算出したりすることも可能である。

【0202】

(実施例6)

本発明のセンサにおいて、流路に対して周期構造を並列に配置したときの構成例を図12に示す。本実施例におけるセンサチップ1201も実施例4と同様の方法で作製されるものであり、流路側壁部1202に挟まれた領域に幅 $100\mu\text{m}$ 、高さ $1\mu\text{m}$ の流路が形成され、流路の一部に図のように3つのフォトニック結晶が配置されている。1216が流体が流れる方向である。

【0203】

異なる三種類の抗体がそれぞれに別々に3つのフォトニック結晶1204、1205、1206に担持されているときに、各フォトニック結晶のフォトニックバンドギャップのバンド端が、波長において重ならないように各フォトニック結晶は設計されている。たとえば、フォトニック結晶1204のバンドギャップが 1350nm から 1400nm 、1205のバンドギャップが 1450nm から 1500nm 、1206のバンドギャップが 1550nm から 1600nm である場合、3つのフォトニック結晶の特性の変化をすべて同時に検出することができる。

【0204】

波長可変レーザ1208を有する電磁波照射手段1207からのレーザ光1209をアライメント手段1210、偏光板1211、レンズ1212を通して、光導波路1220に導入する。光導波路1220を伝播した光はフォトニック結晶1204に入射し、1204を透過した光はフォトニック結晶1205に入射し、そのうち1205を透過した光は、フォトニック結晶1206へ入射し、すべてのフォトニック結晶を透過した光が光導波路1221を伝播して外部へ信号光1231として出射される。

【0205】

この信号光1231はレンズ1218、偏光板1214、レンズ1219、を通り、スペクトル測定手段

であるスペクトル検出器1215で測定される。スペクトル検出器は、分光器を備えたCCD検出器や、光スペクトルアナライザーなどを用いる。

【0206】

抗原抗体反応前後での信号光のスペクトル変化を測定することにより、3種類の標的物質である抗原を検出することができる。本構成を用いるセンサは、非常に簡素な構成で、同時にまたは短時間で簡単に、複数種類の標的物質を検出することが可能である。

【0207】

(実施例7)

異なる種類の標的物質が別々に担持された複数のフォトニック結晶が流路の一部に配置された複数のセンサチップを用いて、多くの種類の標的物質を検出するための構成例を図13に示す。

【0208】

センサチップ1201、1301は図12におけるセンサチップと同様の構成をしているものだが、フォトニック結晶1204、1205、1206、1304、1305、1306に担持されている抗体の種類はすべて異なるものである。また、抗体が担持された状態でのフォトニック結晶1304、1305、1306のフォトニックバンドギャップがお互いに重ならないように、各フォトニック結晶は設計されている。

【0209】

広帯域発光ダイオード1307とそれをコリメートするための光学系1325とからなる電磁波照射手段1326からの光1308はハーフミラー1310により2本の光1309、1314にわけられる。広帯域発光ダイオードとしては、SLD(Super Luminescence Diode)を用いている。

【0210】

光1309は偏光板1311、レンズ1327を通り、センサチップ1301へと導入され、光1314はミラー1312によりアライメントされて偏光板1313、レンズ1328を通して、センサチップ1201へと導入される。センサチップからの信号光1315、1319は、実施例6の場合と同様に最終的にスペクトル測定手段であるスペクトル検出器1317、1320により測定される。

【0211】

このようにして、すべてのフォトニック結晶に担持されている抗体の種類が異なる場合、センサチップ1201、1301に対応したスペクトル検出器1320、1317で、抗原抗体反応の前後での各センサチップからの信号光のスペクトルの変化を測定することにより、6種類の抗原の検出を同時に行うことができる。

【0212】

(実施例8)

異なる種類の抗体が別々に担持された複数のフォトニック結晶が配置された複数の流路が形成されている場合のセンサの例を図14に示す。図14中の下図は上図のCDにおける断面図である。

【0213】

本実施例においては、センサチップ1434や光による検出系が同一基板1432上に実装されているものとするが、センサチップ1434の流路の両端は本センサまたは本センサ外の流路に結合されているものとする。図にあるように、センサチップ1432には3つの流路が形成されており、それぞれの流路には異なる種類の抗体が固体部分の空構造側の表面に担持された3つのフォトニック結晶が配置されている。

【0214】

図中の9つのフォトニック結晶にはすべて異なる種類の抗体が担持されている。各流路に配置された3つのフォトニック結晶のフォトニックバンドギャップは互いに重ならないように設計されている。1435は、少なくとも9つのフォトニック結晶に担持された9種類の抗体と特異的に結合する9種類の抗原が分散された流体の流れる方向である。

【0215】

絶縁層1401の上に流路側壁部1402を作製して流路1403、1404、1405を形成したセンサチップ1431を用いる。

【0216】

基板上の波長可変レーザ1415からのレーザ光はレーザ光のビーム径を小さくするためのビームシェイパー1416を通り、ビームスプリッター1418、1419、ミラー1420により、3本の光1423、1424、1425に分けられて、それぞれはアライメント手段1421、偏光板1422を通過して、センサチップに照射され各フォトニック結晶に導入される。

【0217】

波長可変レーザの波長可変帯域は、9つすべてのフォトニック結晶の、検出に用いるバンド端の範囲をすべて覆っているものとする。フォトニック結晶からの3本の信号光1426、1427、1428はそれぞれ偏光板1429を通過して、スペクトル測定手段であるスペクトル検出器1430で測定される。

【0218】

波長可変レーザからのレーザ光の波長を走査しながら、スペクトル検出器1430で抗原抗体反応前後での信号光のスペクトルの変化を測定することにより、同時に9種類の抗原を検出することができる。このような流路および検出系をさらに増やすことにより、さらに多くの標的物質を同時に検出できる。

【0219】

(実施例9)

ホーリーファイバのうちフォトニック結晶ファイバを用いた構成例を図15、図16により、説明する。

【0220】

図15は本実施例に用いるフォトニック結晶ファイバ1501の断面を表示した図である。1501は、固体部分の1502と孔1503によりなり、孔1503は図中のファイバの長さ方向に垂直な面内に三角格子状に配列していて、ファイバの長さ方向に面方向においてフォトニック結晶を形成しているが、その中心部分は周期性を乱すように孔が除かれている。この部分はフォトニック結晶に対しては欠陥として働き、本フォトニック結晶ファイバにおいては、コア部と称する。

【0221】

また孔1503よりなるフォトニック結晶はフォトニックバンドギャップを有していて、このフォトニックバンドギャップの範囲内の波長を有する光をコア部に伝播させる。この光はファイバの長さ方向に面内方向にはフォトニックバンドギャップの存在により伝播できず、コア部をファイバの長さ方向に伝播することになる。

【0222】

しかし、何らかの影響でコア部の周りのフォトニックバンド構造が変化して、コア部を伝播していた光の波長がフォトニックバンドギャップの範囲外にはずれた場合は、コア部の周りのフォトニック結晶を透過して、ファイバから放射されることになる。つまり、孔内に結合物質を担持したフォトニック結晶ファイバの孔に標的物質が分散された流体を流した場合、結合反応によりフォトニック結晶ファイバの長さ方向に垂直な面方向に対するフォトニックバンド構造が変化するので、フォトニック結晶ファイバからの結合反応前後での放射光強度の変化を測定すれば、標的物質を検出することができる。

【0223】

図16は図15のフォトニック結晶ファイバ1501を用いて標的物質を検出するためのセンサの構成例を示す図である。図16に示すフォトニック結晶ファイバはその断面を示していて、1504がコア部、1601が孔が存在する領域を表している。1602は流体の流れる方向を全体的に表した図で、実際には複数の孔に流体を流す。

【0224】

偏波保持シングルモード光ファイバ1603からの光1606の波長は、フォトニック結晶ファイバ1501の孔内に抗体が担持されただけの状態では、フォトニック結晶ファイバのフォトニックバンドギャップの領域にあり、フォトニック結晶ファイバの孔内で抗原抗体反応が起こり抗原が抗体に結合すると、フォトニック結晶ファイバのフォトニックバンド構造の変化に伴い、フォトニックバンドギャップの領域からはずれるように選んである。

【0225】

また、1603からの光1606はレンズで絞られて、フォトニック結晶ファイバのコア部に導入される。このとき、導入する光が入りやすいようにフォトニック結晶ファイバの光を導入する部分は曲がり部1613を有し、また導入口1605は図のような形に切削、研磨されている。検出側にもやや曲がった部分である曲がり部1614を設け、信号光が放射しやすいようにしてある。

【0226】

抗原が分散された流体がフォトニック結晶の孔内に流される前は、光1606は非常に強くコア部1504に閉じ込められているので、100パーセント近くの光が1607のようにフォトニック結晶ファイバのコア部に沿って伝播する。抗原が分散された流体がフォトニック結晶の孔内に流されて、孔内で抗原抗体反応が起こり抗原が抗体に結合する量が増えれば、光1606のコア部1504への閉じ込めは弱くなり信号電磁波である光1608の強度が大きくなる。信号光1608をレンズ1609、偏光板1610、レンズ1611を通してフォトダイオード1612で検出する。

【0227】

抗原抗体反応前後での信号光強度の変化を測定することによって、流体中の抗原を検出する。複数のフォトニック結晶ファイバを用いることにより、複数の種類の標的物質を検出することができる。

【0228】

(実施例10)

フォトニック結晶ファイバのコア部に検出のための光を伝播させない場合の、センサの構成例を図17、18に示す。

【0229】

図17は本実施例に用いるフォトニック結晶ファイバ1701の断面を表示した図である。1701は、固体部分の1702と孔1703によりなり、孔1703は図中のファイバの長さ方向に垂直な面内に三角格子状に配列していて、ファイバの長さ方向に面方向においてフォトニック結晶を形成しているが、その中心部分は周期性を乱すように孔が除かれている。この部分はフォトニック結晶に対しては欠陥として働き、本フォトニック結晶ファイバ1701においては、コア部1704と称する。

【0230】

フォトニック結晶ファイバ1701の直径は $100\mu\text{m}$ である。コア部1704のまわりのフォトニック結晶はそのバンド構造にフォトニックバンドギャップを有するが、コア部も含めて考えた場合、フォトニックバンドギャップ中に非常に狭い波長帯域の光の伝播が可能な領域すなわち欠陥準位が存在するように、コア部を設計することができる。本フォトニック結晶ファイバ1701のコア部はそうように設計して作製してある。またフォトニック結晶ファイバ1701の固体部分1702の孔側の表面には、結合物質としての抗体があらかじめ担持してある。

【0231】

図18はフォトニック結晶ファイバ1701を用いて標的物質としての抗原を検出するためのセンサの構成を示してある。下図は上図中のEFにおける断面図である。

【0232】

モールド法により1801のようなセンサチップを形成する。センサチップ1801は縦 1.5mm 、横 1mm ほどの大きさで、中央部分の溝1815にフォトニック結晶ファイバ1701を溝に沿ってはめ込み、溝1815とフォトニック結晶ファイバ1710の隙間を樹脂で埋めてある。また、光を導入する部分1803は図のように部分的にえぐられた形状をしておりその幅は約 $20\mu\text{m}$ である。光を導入する部分1803は障壁部1804により溝1815と $10\mu\text{m}$ 隔てられている。

。

【0233】

偏波保持シングルモードファイバからの光1809の波長は、フォトニック結晶ファイバの欠陥準位に相当する波長帯域の一つとなるように選んである。光1809は、偏光板1807によ

りセンサチップ1801の面に対してTE偏光になるように制御されて、レンズを通してフォトニック結晶ファイバ1701に導入される。フォトニック結晶ファイバ1701から出射される信号光1813を、レンズ1810、偏光板1811、レンズ1812を通して、フォトダイオード1814で検出する。

【0234】

フォトニック結晶ファイバ1701の孔内に抗原を分散させた流体を流すことにより、抗原抗体反応が起こり、フォトニック結晶ファイバのフォトニックバンド構造が変化し、フォトニックバンドギャップの領域の中の欠陥準位が変化またはシフトする。このことにより、反応が起こる前の欠陥準位に相当する波長に合わせていた光1809のフォトニック結晶を通しての透過光すなわち信号光1813の強度が変化する。このように抗原抗体反応前後での信号光強度の変化を測定することにより、標的物質である特定の種類の抗原を検出することができる。

【図面の簡単な説明】

【0235】

- 【図1】一次元の周期構造の例を表す図である。
- 【図2】二次元の周期構造の例を表す図である。
- 【図3】三次元の周期構造の例を表す図である。
- 【図4】実施例1に用いる周期構造を表す図である。
- 【図5】実施例1に用いる構成を表す図である。
- 【図6】実施例1のセンサの構成を表す図である。
- 【図7】実施例2のセンサの構成を表す図である。
- 【図8】実施例3のセンサの構成を表す図である。
- 【図9】実施例4に用いる構成を表す図である。
- 【図10】実施例4のセンサの構成を表す図である。
- 【図11】実施例5のセンサの構成を表す図である。
- 【図12】実施例6のセンサの構成を表す図である。
- 【図13】実施例7のセンサの構成を表す図である。
- 【図14】実施例8のセンサの構成を表す図である。
- 【図15】実施例9に用いるフォトニック結晶ファイバの構成を表す図である。
- 【図16】実施例9のセンサの構成を表す図である。
- 【図17】実施例10に用いるフォトニック結晶ファイバの構成を表す図である。
- 【図18】実施例10のセンサの構成を表す図である。
- 【図19】バンド構造の例を表す図である。
- 【図20】透過率を表すグラフである。

【符号の説明】

【0236】

- 101:一次元周期構造
- 102:固体部分
- 103:空構造
- 201:二次元周期構造
- 202:固体部分
- 203:空構造
- 301:三次元周期構造(=フォトニック結晶)
- 302:固体部分(=微小スチレン球)
- 303:空構造(=隙間部分)
- 401:周期構造(=フォトニック結晶)
- 402:固体部分
- 403:空構造
- 501:センサチップ
- 502:流路側壁部

503: フォトニック結晶
504: 流路
505: 絶縁層
601: 電磁波照射手段
602: レーザ
603: 光学系
604: 偏光板
605: レーザ光
606: 信号光
607: 偏光板
608: フォトダイオード
609: (集光) レンズ
610: レンズ
611: レンズ
701: センサチップ
702: 下層部(絶縁層)
703: 流路側壁部
704: 流路
801: アライメント手段
802: アライメント手段
803: 温度制御手段
804: 温度コントローラ
901: センサチップ
902: 絶縁層
903: 障壁部
904: 流路
905: フォトニック結晶
906: フォトニック結晶
907: フォトニック結晶
908: 光導波路
909: 光導波路
910: 隙間
1001: 電磁波照射手段
1002: 電磁波照射手段
1003: 電磁波照射手段
1004: 半導体レーザ
1005: 半導体レーザ
1006: 半導体レーザ
1007: 光学系
1008: 光学系
1009: 光学系
1010: 偏光板
1011: 偏光板
1012: 偏光板
1013: レンズ
1014: レンズ
1015: レンズ
1016: レーザ光
1017: レーザ光
1018: レーザ光

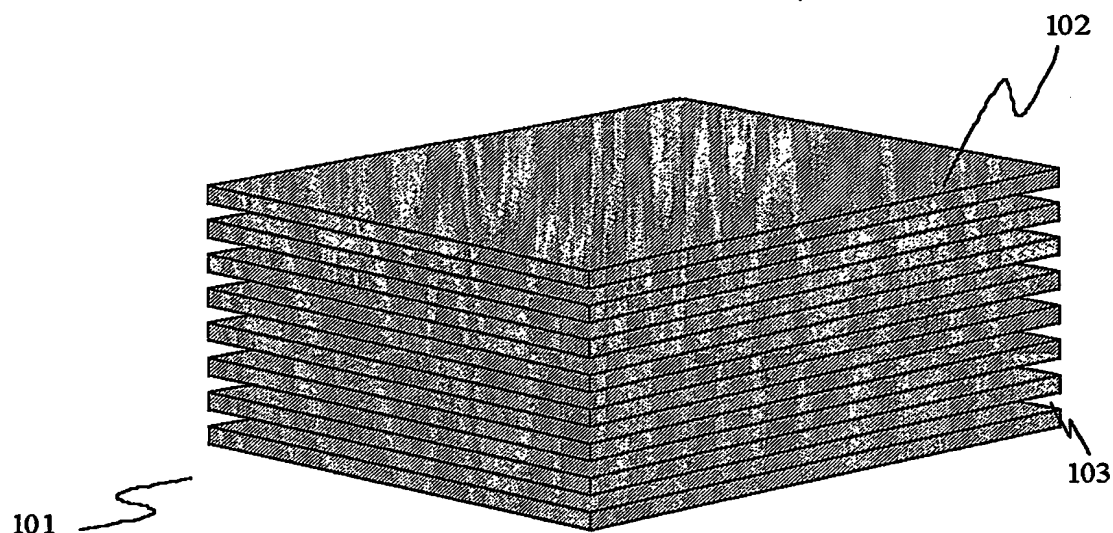
1019:信号光
1020:信号光
1021:信号光
1022:レンズ
1023:レンズ
1024:レンズ
1025:偏光板
1026:偏光板
1027:偏光板
1028:アライメント手段
1029:アライメント手段
1030:アライメント手段
1031:フォトダイオード
1032:フォトダイオード
1033:フォトダイオード
1101:センサチップ
1102:障壁部
1103:流路
1104:フォトニック結晶
1105:フォトニック結晶
1106:フォトニック結晶
1107:電磁波照射手段
1108:波長可変レーザ
1109:ビームスプリッター
1110:ミラー
1111:ビームスプリッター
1112:ミラー
1113:レーザ光
1114:レーザ光
1115:レーザ光
1116:レーザ光
1117:レーザ光
1118:アライメント手段
1119:アライメント手段
1120:アライメント手段
1121:偏光板
1122:偏光板
1123:偏光板
1124:光
1125:光
1126:光
1127:信号光
1128:信号光
1129:信号光
1130:偏光板
1131:偏光板
1132:偏光板
1133:分光器
1134:分光器
1135:分光器

1136: スペクトル検出器
1137: スペクトル検出器
1138: スペクトル検出器
1139: 光導波路
1140: 光導波路
1141: 隙間
1142: レンズ
1143: レンズ
1144: レンズ
1145: レンズ
1146: レンズ
1147: レンズ
1148: レンズ
1149: レンズ
1150: レンズ
1201: センサチップ
1202: 流路側壁部
1203: 流路
1204: フォトニック結晶
1205: フォトニック結晶
1206: フォトニック結晶
1207: 電磁波照射手段
1208: 波長可変レーザ
1209: レーザ光
1210: アライメント手段
1211: 偏光板
1212: レーザ光
1213: 信号光
1214: 偏光板
1215: スペクトル検出器
1216: 流体の流れる方向
1217: レンズ
1218: レンズ
1219: レンズ
1220: 光導波路
1221: 光導波路
1301: センサチップ
1302: 流路側壁部
1303: 流路
1304: フォトニック結晶
1305: フォトニック結晶
1306: フォトニック結晶
1307: 広帯域発光ダイオード
1308: 光
1309: 光
1310: ハーフミラー
1311: 偏光板
1312: ミラー
1313: 偏光板
1314: 光

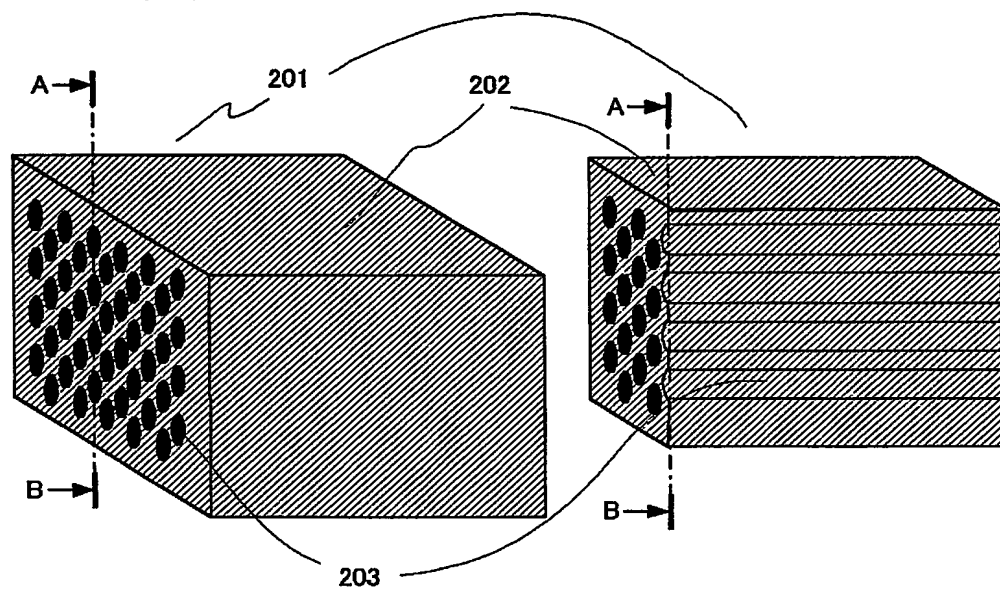
1315:信号光
1316:偏光板
1317:スペクトル検出器
1318:偏光板
1319:信号光
1320:スペクトル検出器
1321:レンズ
1322:レンズ
1323:レンズ
1324:レンズ
1325:光学系
1326:電磁波照射手段
1327:レンズ
1328:レンズ
1401:絶縁層
1402:流路側壁部
1403:流路
1404:流路
1405:流路
1406:フォトリソグラフィ結晶
1407:フォトリソグラフィ結晶
1408:フォトリソグラフィ結晶
1409:フォトリソグラフィ結晶
1410:フォトリソグラフィ結晶
1411:フォトリソグラフィ結晶
1412:フォトリソグラフィ結晶
1413:フォトリソグラフィ結晶
1414:フォトリソグラフィ結晶
1415:波長可変レーザー
1416:ビームシェイプパー
1417:レーザー光
1418:ビームスプリッター
1419:ビームスプリッター
1420:ミラー
1421:アライメント手段
1422:偏光板
1423:光
1424:光
1425:光
1426:信号光
1427:信号光
1428:信号光
1429:偏光板
1430:スペクトル検出器
1431:センサチップ
1432:基板
1433:電磁波照射手段
1434:センサチップ
1501:フォトリソグラフィ結晶ファイバ
1502:固体部分

1503:孔
1504:コア部
1601:孔が存在する領域
1602:流体の流れる方向
1603:偏波保持シングルモード光ファイバ
1604:レンズ
1605:導入口
1606:光
1607:光
1608:信号光
1609:レンズ
1610:偏光板
1611:レンズ
1612:フォトダイオード
1613:曲がり部
1614:曲がり部
1701:フォトニック結晶ファイバ
1702:固体部分
1703:孔
1704:コア部
1801:センサチップ
1802:流路側壁部
1803:光を導入する部分
1804:障壁部
1805:流体の流れる方向
1806:偏波保持シングルモードファイバ
1807:偏光板
1808:レンズ
1809:光
1810:レンズ
1811:偏光板
1812:レンズ
1813:信号光
1814:フォトダイオード
1815:溝
1901:バンドギャップ
2001:バンド端

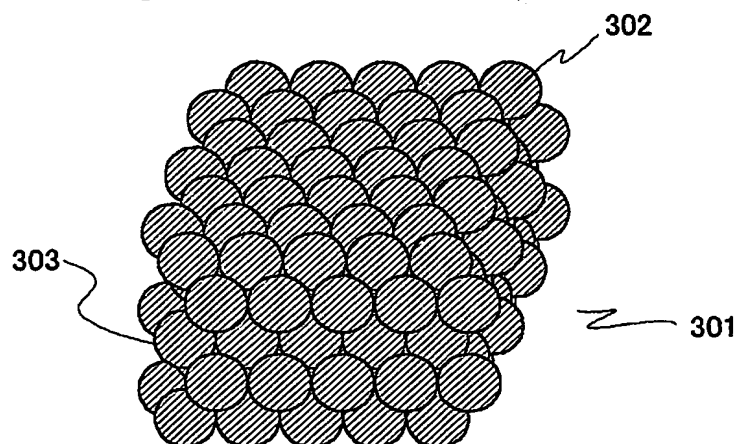
【書類名】 図面
【図 1】



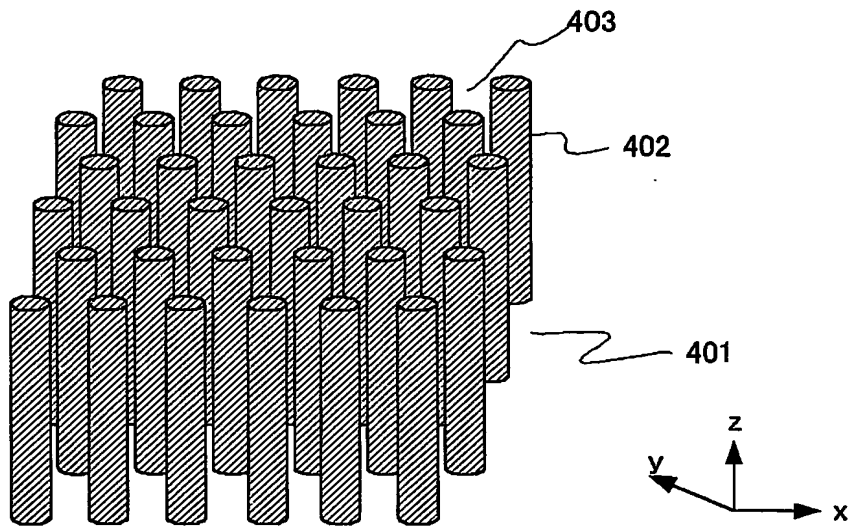
【図 2】



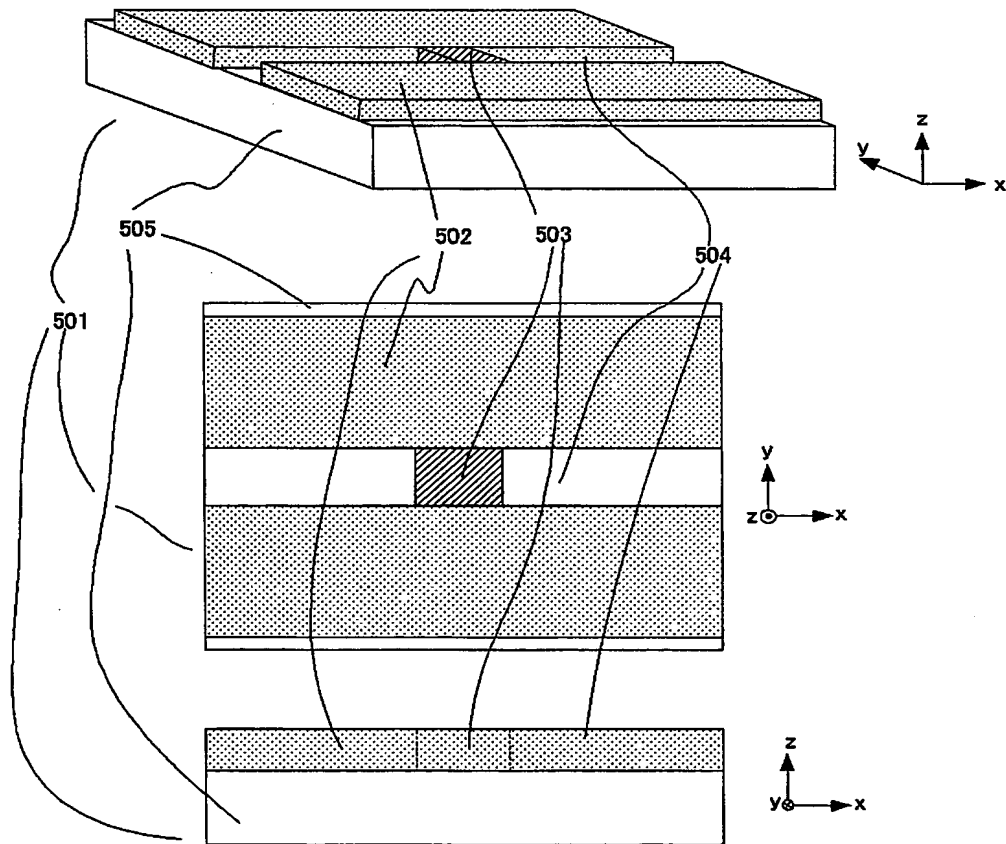
【図 3】



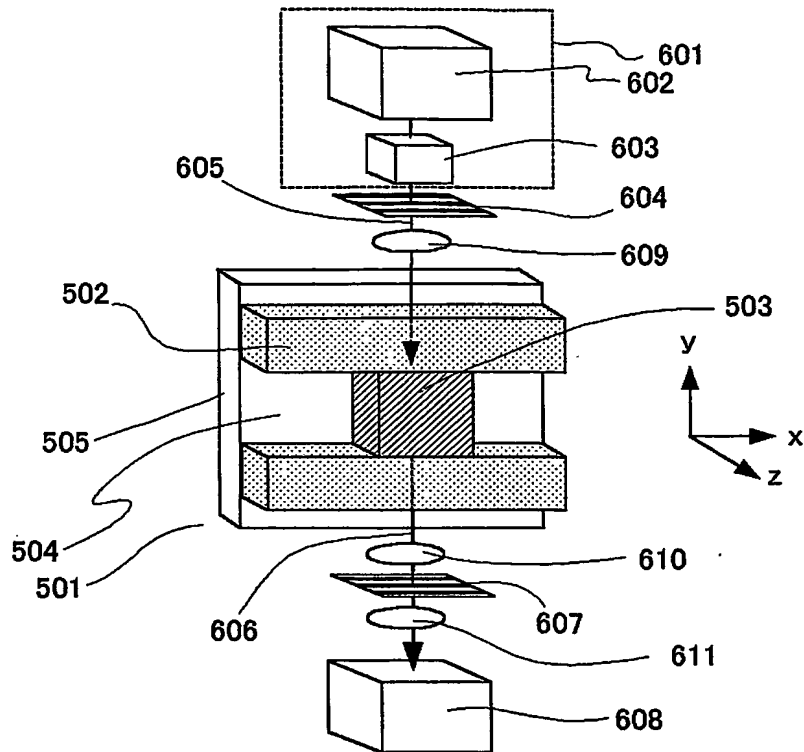
【図 4】



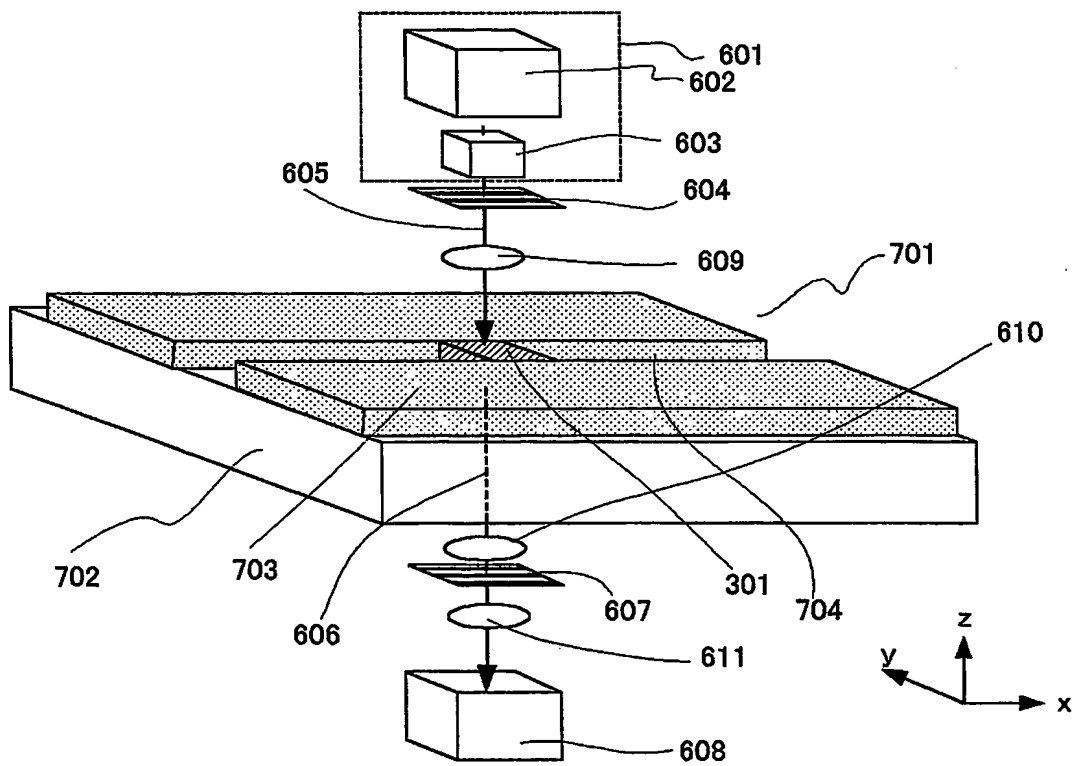
【図 5】



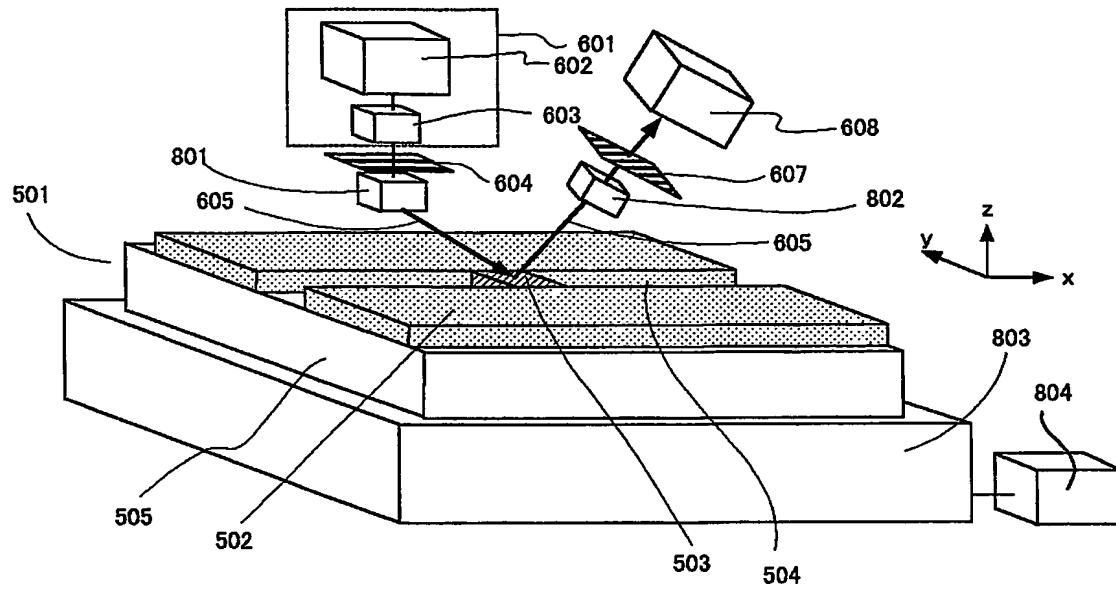
【図 6】



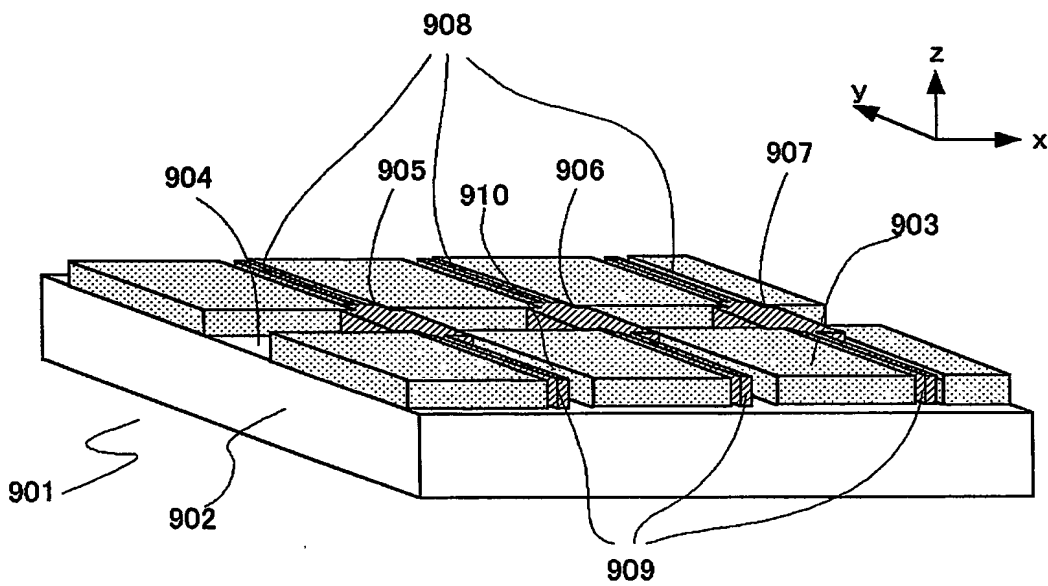
【図 7】



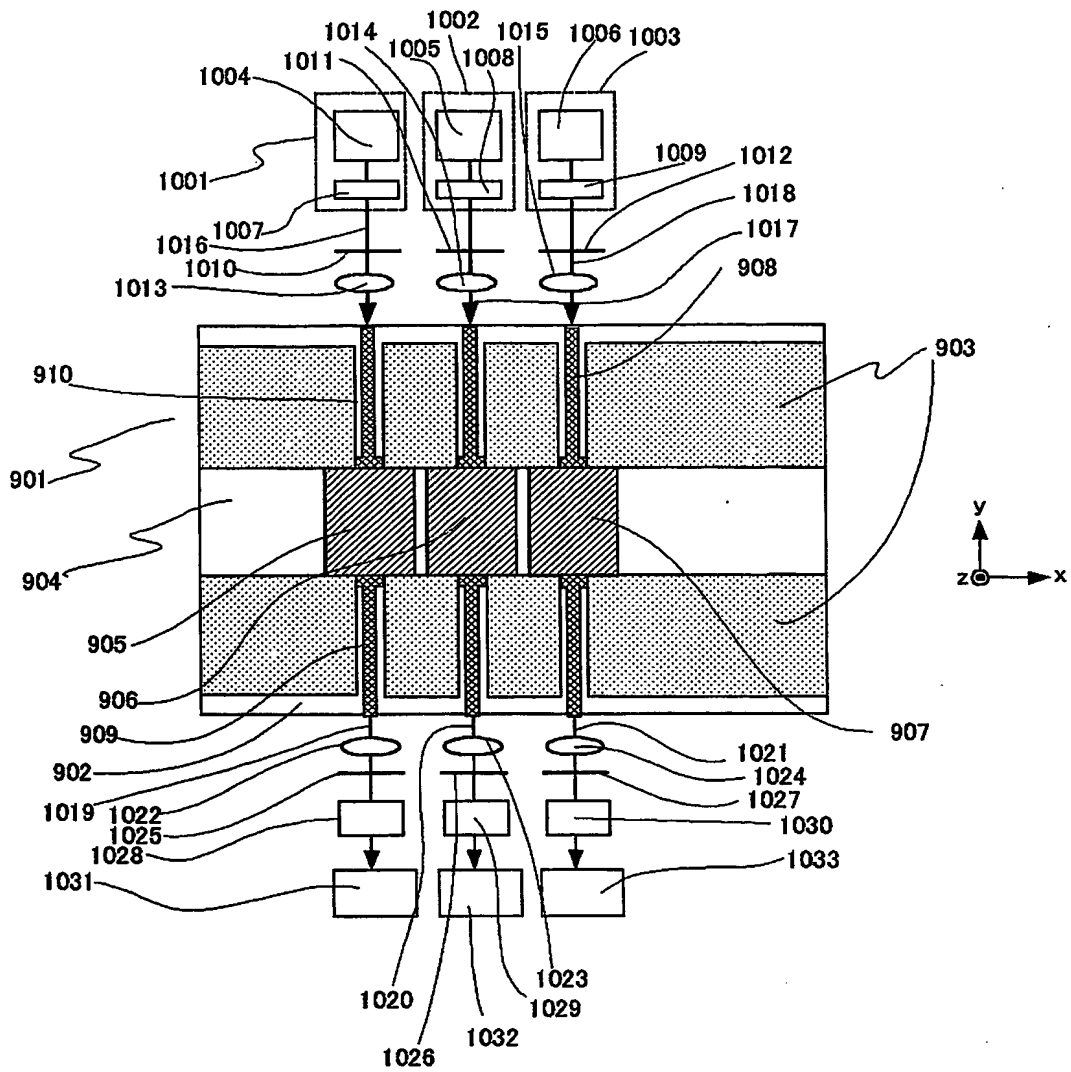
【図 8】



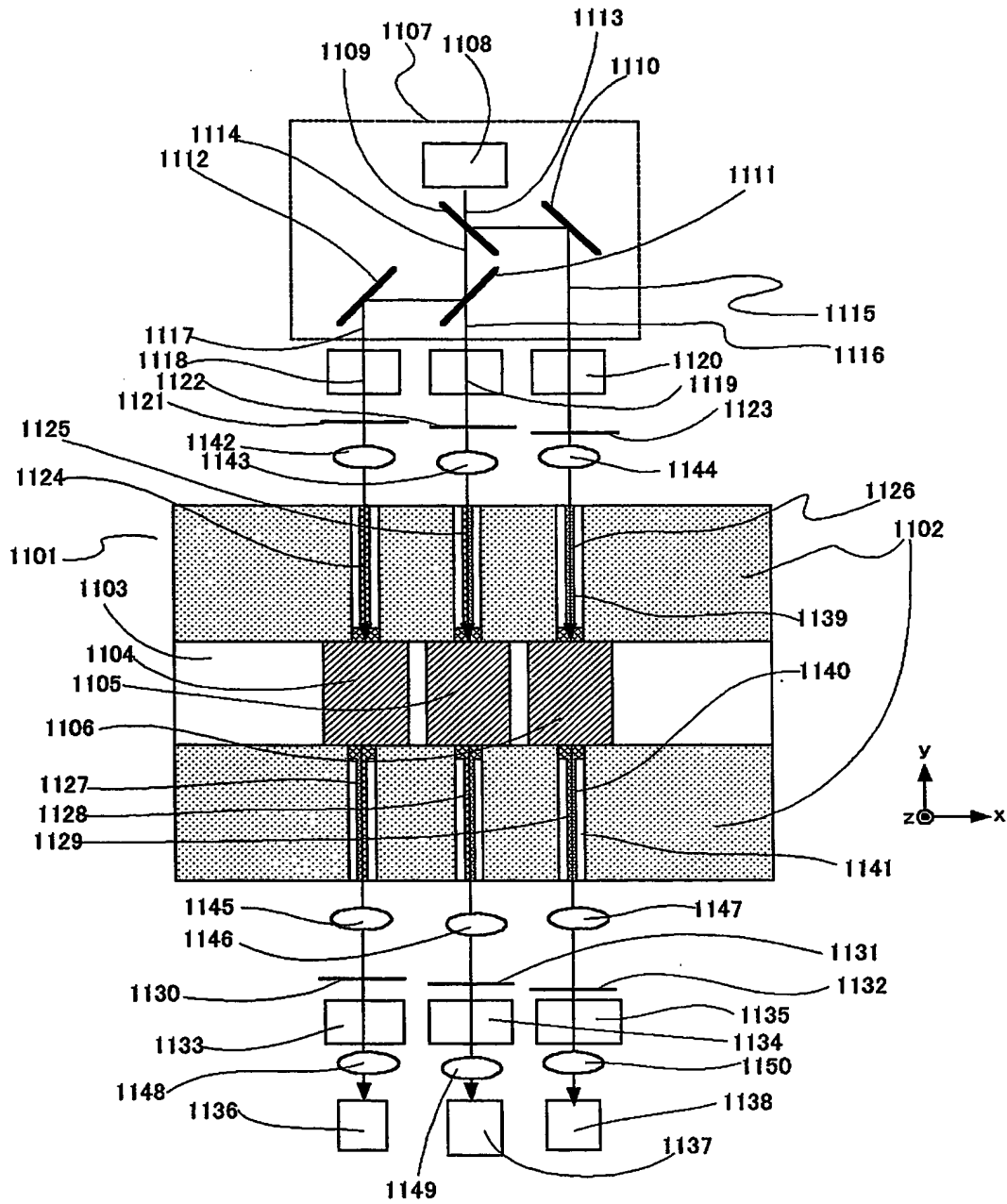
【図 9】



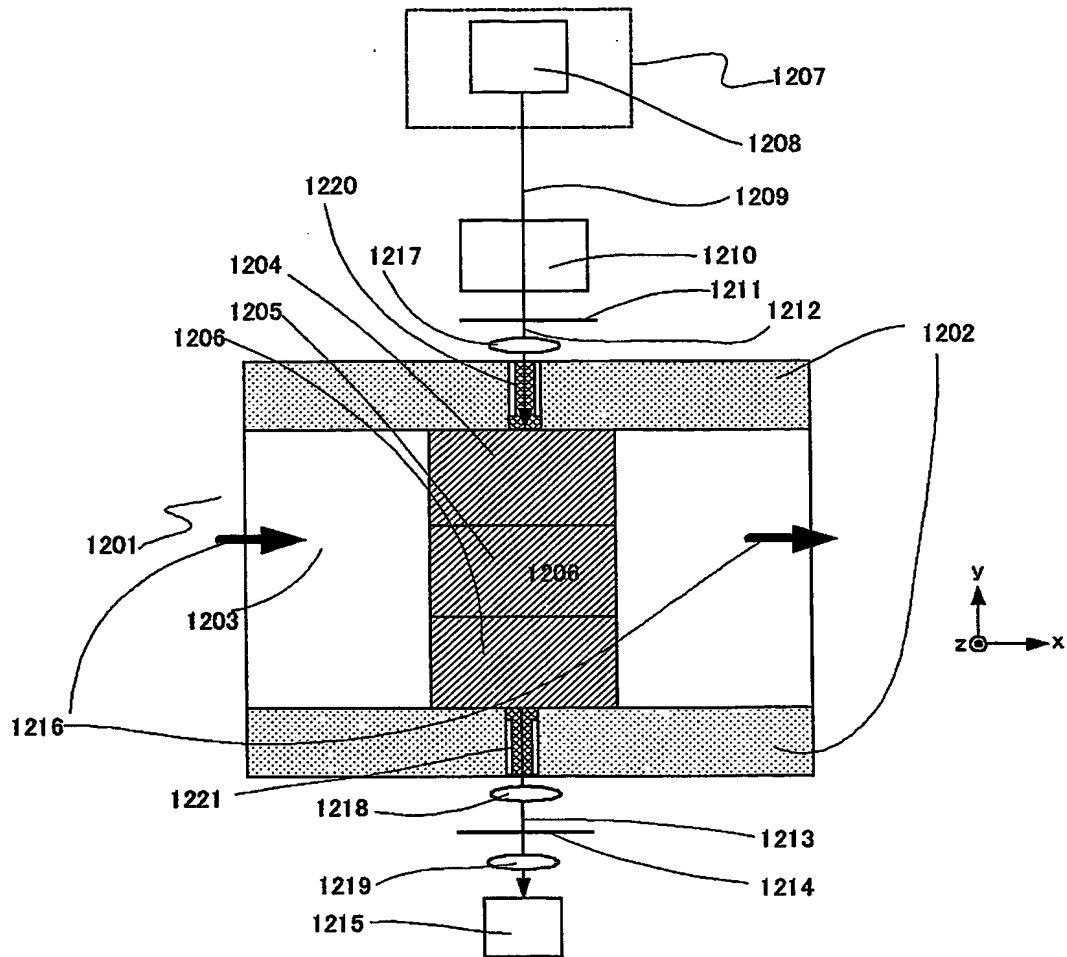
【図 10】



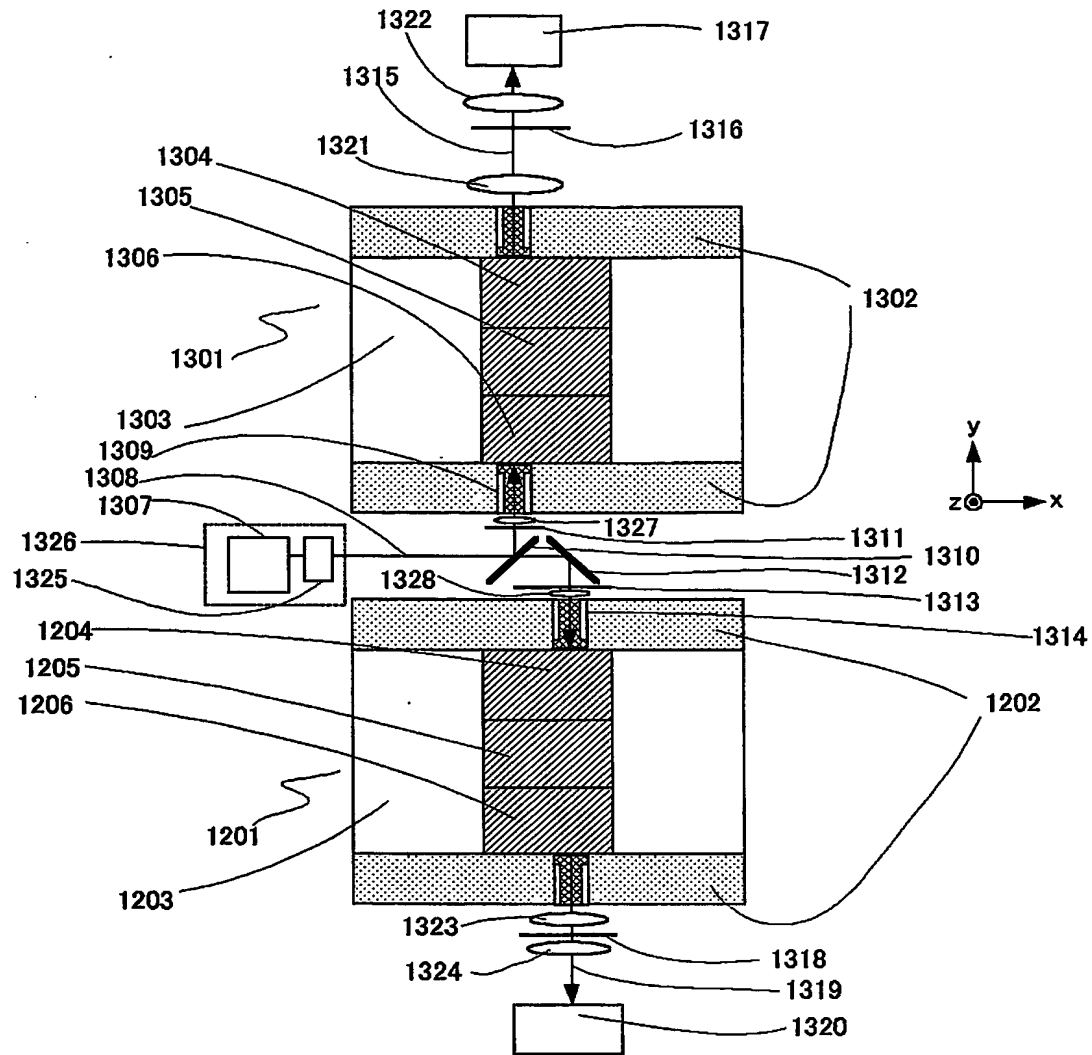
【図 11】



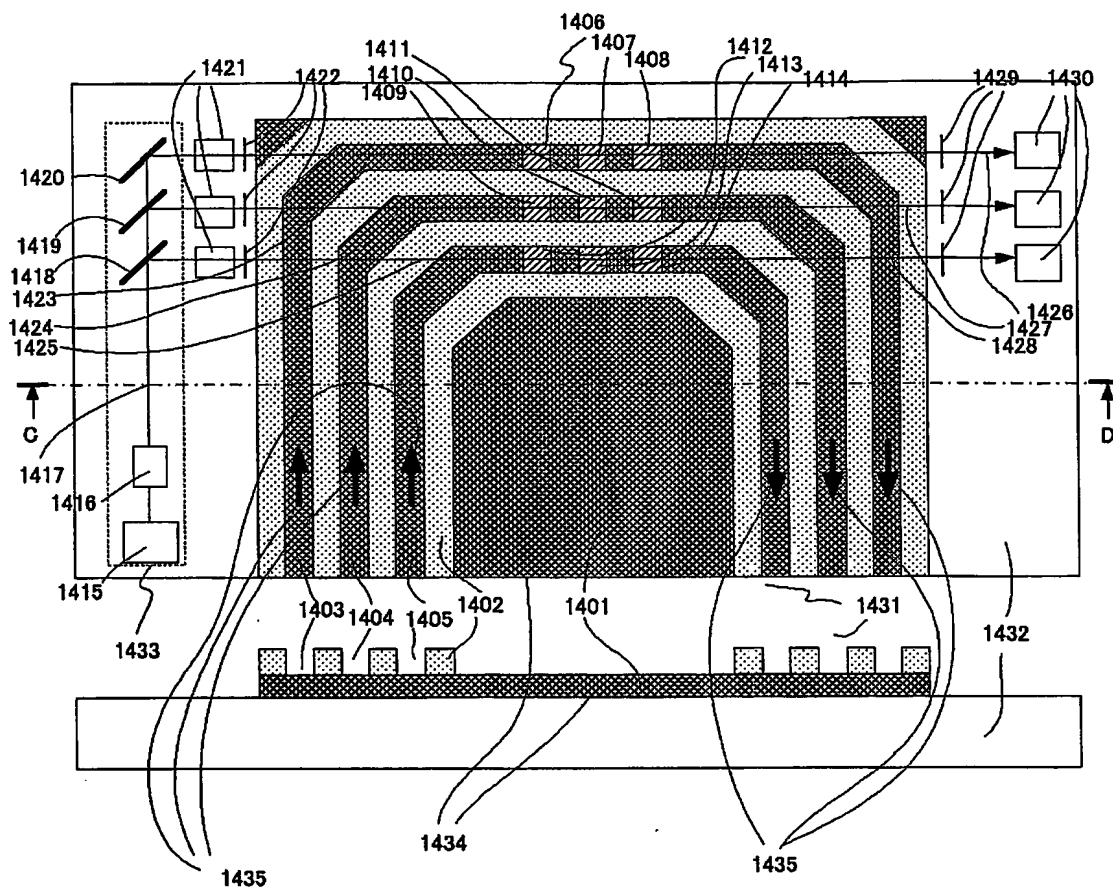
【図 12】



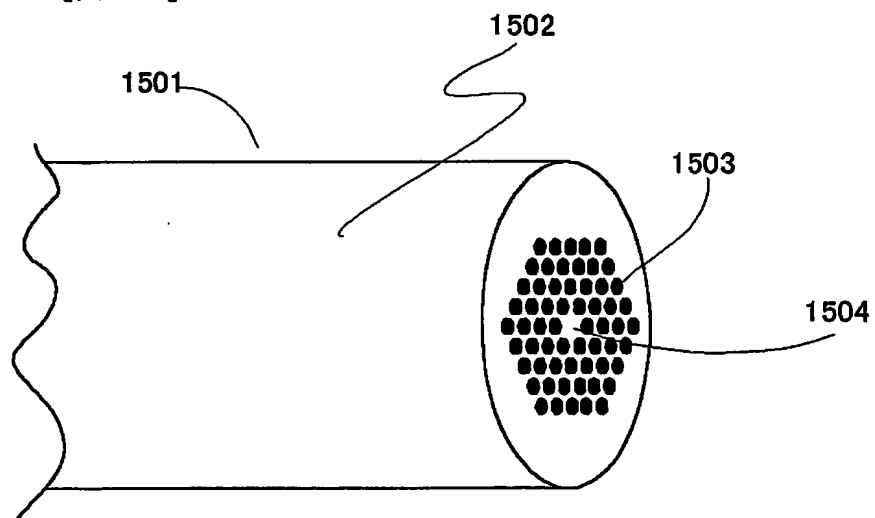
【図 13】



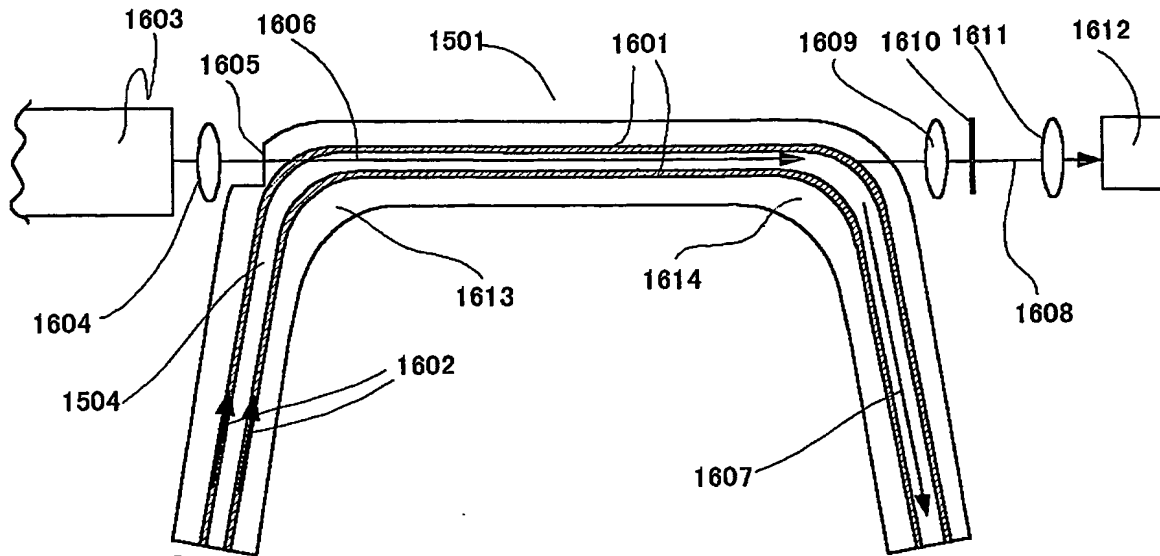
【図 14】



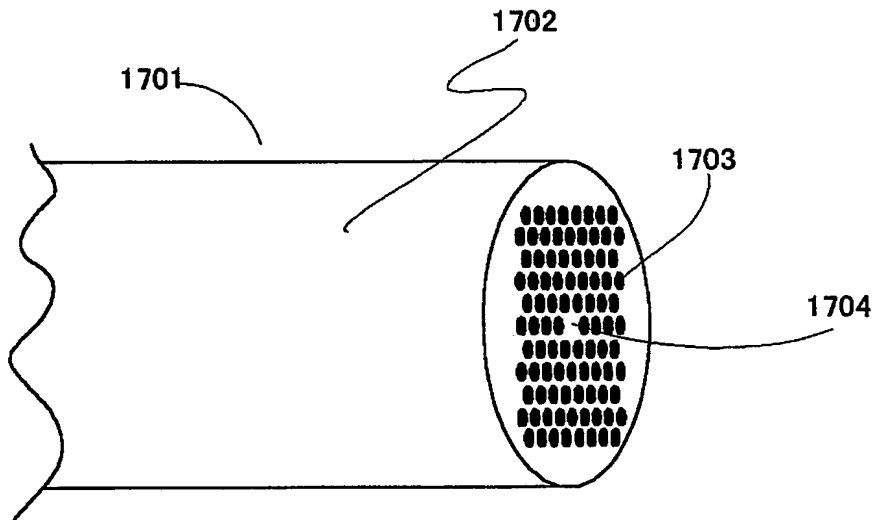
【図 15】



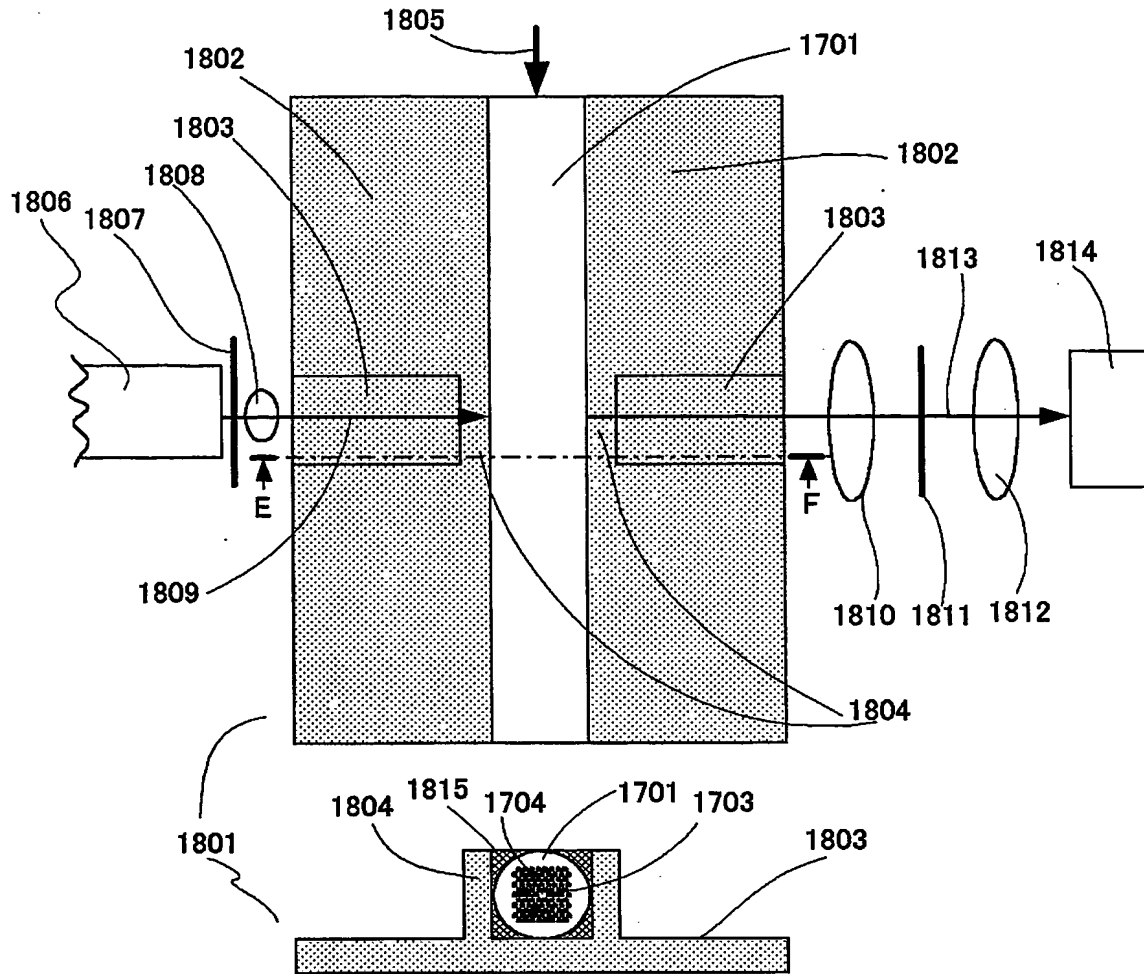
【図 16】



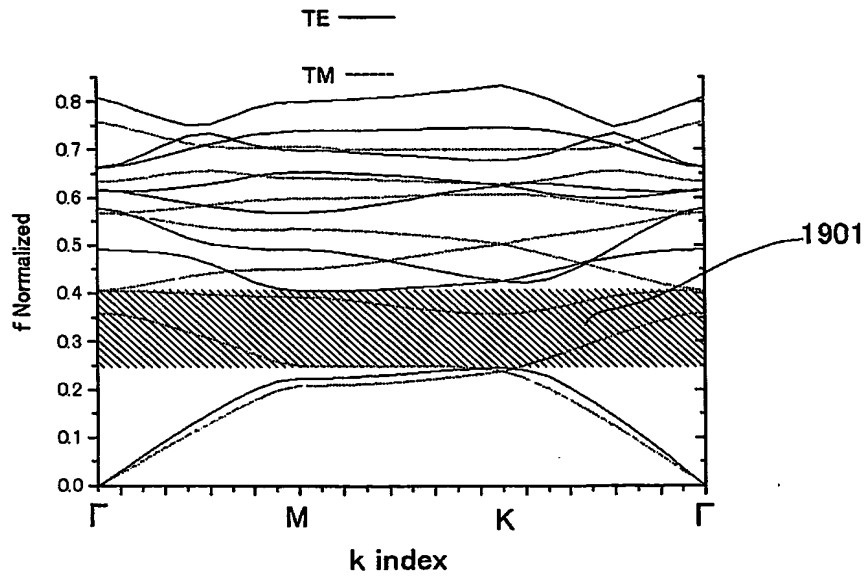
【図 17】



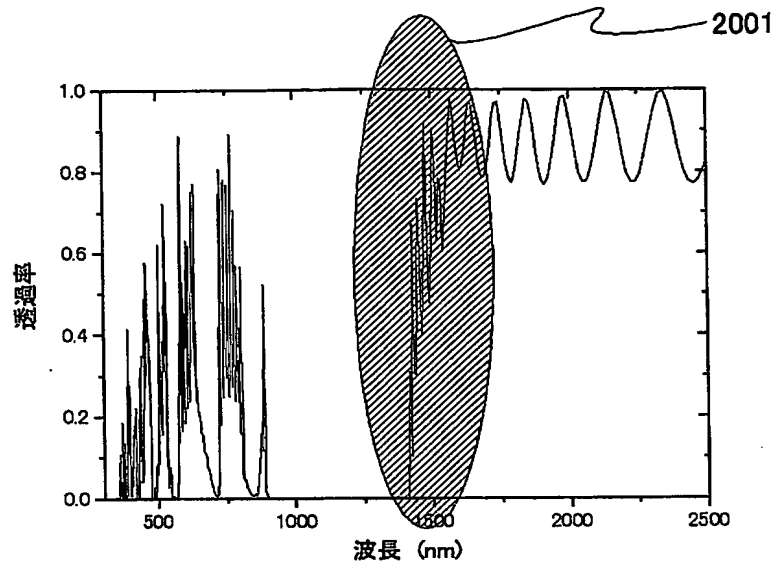
【図 18】



【図 19】



【図 20】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 1種以上の物質のセンシングを効率よく、簡便に行うための小型のセンサを提供する。

【解決手段】 流体中の標的物質を検出するためのセンサであって、前記標的物質を含む流体を流すための流路と、

前記流路の少なくとも一部に配置され、固体部分と前記流体を流すための空構造とから構成され、特定の波長の周期で並べられた少なくとも1つの周期構造と、前記周期構造に前記特定の波長の波動を照射するための波動照射手段と、前記周期構造から出射される波動を検出するための波動検出部とを有することを特徴とするセンサ。並びに前記流路・周期構造・波動照射手段・波動検出部と、前記標的物質の存在または量によって生じる前記波動に対する特性の変化を検出するための特性変化検出手段とを有することを特徴とする検出装置。

【選択図】 図5

特願 2003-303115

出願人履歴情報

識別番号 [000001007]

1. 変更年月日 1990年 8月30日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都大田区下丸子3丁目30番2号

氏 名 キヤノン株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**